

Stereoselektive Lewis-Basen-katalysierte nukleophile Substitutionen von Alkoholen

Dissertation
zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Tanja Stach

Saarbrücken

2018

Die vorliegende Arbeit wurde von Juli 2014 bis September 2018 am Institut für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Uli Kizmaier, unter Anleitung von Dr. Peter Huy als Nachwuchsgruppenleiter, angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	28.01.2019
Dekan:	Prof. Dr. Guido Kickelbick
Berichterstatter:	Prof. Dr. Uli Kizmaier Prof. Dr. Andreas Speicher
Vorsitz:	Prof. Dr. Gregor Jung
Akademischer Mitarbeiter:	Dr. Stefan Boettcher

*"Persönlichkeiten werden nicht durch schöne Reden geformt,
sondern durch Arbeit und eigene Leistung."*

– Albert Einstein –

für meine Familie

Abstract:

This work describes Lewis base-catalyzed nucleophilic substitutions (S_N) of alcohols as starting materials to alkyl halides. These transformations belong to the most fundamental and widespread reactions in the organic synthesis. In particular, bimolecular nucleophilic substitutions (S_N2), which proceed under stereochemical Walden inversion, provide a straightforward access to a variety of important functional groups, such as alkyl halides, amines and ethers.^[1]

The first part deals with the synthesis and evaluation of chiral formamides as Lewis base catalyst for the enantioselective kinetic resolution of alcohols by means of acid chlorides and chloroformates as chlorination agents. This basic concept relies on the non-asymmetric conversion of alcohols to chlorides with *N*-formylpyrrolidine as potent Lewis base catalyst. As a proof of principle enantioselectivities up to 52%*ee* of both, alcohol starting material and alkyl chloride product, could be achieved.

The second part introduces cyclopropanone-catalyzed nucleophilic substitutions of a series of (enantioenriched) alcohols affording chloro alkanes utilizing benzoyl chloride and also plain acetyl chloride as chlorination agents. These conversions proceed under stereochemical inversion in high catalytic efficiency (cyclopropanone loading down to 1 mol%). A broad substrate scope has been established and high levels of stereoselectivity and a reasonable scalability (up to 27 g) were demonstrated.

Kurzfassung:

Die vorliegende Arbeit beschreibt Lewis-Basen-katalysierte nukleophile Substitutionen (S_N) von Alkoholen zu Alkylhalogeniden. Diese Transformation ist eine der wichtigsten und meist genutzten Umwandlungen in der organischen Synthese. Vor allem bimolekulare nukleophile Substitutionen (S_N2), die unter Walden-Umkehr verlaufen, gewähren einen direkten Zugang zu einer Vielzahl verschiedener funktioneller Gruppen wie z. B. Halogenalkanen, Aminen und Ethern.^[1]

Der erste Teil behandelt die Synthese und Untersuchung verschiedener chiraler Formamide als Lewis-Basen Katalysatoren zur enantioselektiven kinetischen Racematspaltung von Alkoholen durch Dehydroxychlorierung mittels Carbonsäurechloriden und Chloroformiaten als Reagenzien. Die Untersuchungen basieren auf Vorarbeiten, die *N*-Formylpyrrolidin als potenten Katalysator zur achiralen Umsetzung von Alkoholen zu Chloriden beschreiben.^[2,3] Als *proof of principle* konnte durch die kinetische Racematspaltung mit chiralen Formamiden enantiomerenangereicherte Verbindungen in bis zu 48%*ee* (Alkohol) bzw. 52%*ee* (Chlorid) erzielt werden.

Der zweite Teil befasst sich mit der Cyclopropanon-katalysierten nukleophilen Substitution verschiedener (enantiomerenreiner) Alkohole zu den entsprechenden Alkylchloriden mit Acetyl- und Benzoylchlorid als Chlorierungsmittel. Beim Aufbau eines repräsentativen Substratspektrums wurde gezeigt, dass die Substitution unter Walden-Umkehr verläuft und bereits geringe Katalysatorladungen (1 mol%) ausreichend sind.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Kenntnisstand.....	5
2.1	Organokatalyse.....	5
2.1.1	Lewis-Basen Katalyse.....	6
2.1.1.1	Enamin Katalyse.....	6
2.1.1.2	Iminium Katalyse.....	7
2.1.1.3	Acylium Katalyse.....	9
2.1.1.4	SOMO Katalyse.....	10
2.1.1.5	Oxonium Katalyse.....	11
2.1.1.6	<i>N</i> -heterocyclische Carbene (NHC).....	11
2.1.2	Lewis-Säuren Katalyse.....	13
2.1.2.1	Phasentransferkatalyse (PTK).....	13
2.1.2.2	Ammonium-Enolat Katalyse.....	14
2.1.2.3	Dioxiran Katalyse.....	16
2.1.2.4	Wasserstoffbrücken-Donor Katalyse.....	16
2.1.3	Brønsted-Basen Katalysatoren.....	19
2.1.4	Brønsted-Säuren Katalysatoren.....	20
2.1.5	Multi- und Retrokatalyse ^[4]	21
2.2	Nukleophile Substitutionsreaktionen.....	26
2.2.1	Katalytische Appel-Reaktionen.....	27
2.2.2	Katalytische Mitsunobu-Reaktionen.....	29
2.2.3	Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen.....	31
2.2.3.1	Synthese der Cyclopropenon-Derivate.....	31
2.2.3.2	mit Oxalylchlorid.....	31
2.2.3.3	mit Carbonsäurechloriden ^[80]	33
2.2.4	Tropon-Katalyse.....	36
2.2.5	Formamid-katalysierte Dehydroxychlorierungen mit BzCl und TCT.....	37
3	Aufgabenstellung.....	40
3.1	Chirale Formamide als Lewis-Basen Katalysatoren.....	40
3.2	Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen.....	41
4	Ergebnisse und Diskussion.....	42
4.1	Formamide als Lewis-Basen-Katalysatoren.....	42
4.1.1	Modellreaktionen, Standardbedingungen und Allgemeines.....	42
4.1.2	C ₁ -symmetrische Formamide.....	42
4.1.3	Chirale, von Prolin abgeleitete Formamide.....	48
4.1.4	2,5-Disubstituierte Formylpyrrolidine.....	50
4.1.5	Formylbicyclen mit Ψ -C ₂ -Symmetrie.....	58

4.1.6	Azepinderivate	63
4.1.7	Ψ -C ₂ -symmetrische, acyclische Formamide und Chlorierungsreagenzien	70
4.2	Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen ^[1]	79
4.2.1	Synthese von Diethylcyclopropenon (DECP)	80
4.2.2	Optimierungen der Reaktionsbedingungen	81
4.2.2.1	Katalysatorladung	81
4.2.2.2	Chlorierungsmittel	83
4.2.2.3	Basentoleranz	84
4.2.3	Synthese benzylicher und allylicher Chloride	85
4.2.4	Synthese von Chloriden mit säurelabilen Funktionen	91
4.2.5	Synthese aliphatischer Chloride	94
4.2.6	Synthese enantiomerenangereicherter Chloride	98
4.2.7	Aminoalkohole, Indole und Methodenlimitierungen	100
4.2.8	Nachweis von Cyclopropeniumintermediaten	103
4.2.9	Synthese der Substratalkohole	107
5	Zusammenfassung und Ausblick	109
5.1	Chirale Formamide als Lewis-Basen Katalysatoren	109
5.2	Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen	112
6	Experimenteller Teil	117
6.1	Allgemeine Angaben	117
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	119
6.3	Synthese der Verbindungen	122
6.3.1	Synthese der Formamid-Katalysatoren	122
6.3.1.1	C ₁ -symmetrische Formamide	122
6.3.1.2	2,5-Disubstituierte Formylpyrrolidine	124
6.3.1.3	Formylbicyclen mit Ψ -C ₂ -Symmetrie	139
6.3.1.4	Azepinderivate	142
6.3.1.5	Ψ -C ₂ -symmetrische, acyclische Formamide	151
6.3.2	Synthese eines Chloroformiats	155
6.3.3	Synthese von Diethylcyclopropenon (DECP)	156
6.3.4	Synthese der Chloride ^[1]	157
6.3.4.1	Synthese benzylicher und allylicher Chloride	157
6.3.4.2	Synthese von Chloriden mit säurelabilen Funktionen	170
6.3.4.3	Synthese aliphatischer Chloride	178
6.3.4.4	Synthese enantiomerenangereicherter Chloride	188
6.3.4.5	Aminoalkohole	192
6.3.5	Synthese der Intermediate II ₁ und II ₁₅	194
6.3.6	Synthese der Startmaterialien	195
7	Literaturverzeichnis	200

Abkürzungsverzeichnis

(-)-	Di- <i>iso</i> -pinocampheylboran	DECP	Diethylcyclopropenon
DIP-Cl		<i>dia</i>	Diastereomer
(COCl)	Oxalylchlorid		
²		DIBAL-	Di- <i>iso</i> -butylaluminium-
°C	Grad Celsius	H	hydrid
4-	4-Methoxyphenylchloroformiat	DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
MPCF		DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
4-	4-Nitrophenylchloroformiat	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
NPCF		DPCP	Diphenylcyclopropenon
Å	Ångström	dppf	1,1'- Bis(diphenylphosphino)ferrocen
A [%]	Ausbeute	<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	E	Elektrophil
abs.	absolutiert	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enanti- omeric excess</i>)
Ac	Acetyl	ent	Enantiomer
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid	<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis (<i>enanti- meric ratio</i>)
A-	Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid	Et	Ethyl
cOCH		Fe(Pc)	Eisenphthalocyanin
O		FPyr	<i>N</i> -Formylpyrrolidin
AIBN	<i>N,N</i> -Azo-bis-(<i>iso</i> -butyronitril)	GC	Gaschromatographie
Äq	Äquivalente	Grubb	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6- s II trimethylphenyl)-2- imidazolidinyl- den]dichlor(tricyclohexylphosphin)r uthenium
aq.	wässrig	HCOO	Ameisensäure
Ar	Aryl	H	
atm	Atmosphäre	HPLC	Hochleistungsflüssig- Chromatographie (<i>high-performance liquid- chromatography</i>)
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	HRMS	Hochauflösende Massenspektro- metrie (<i>high resolution mass spectromet-</i>
Bn	Benzyl		
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl		
BuLi	Butyllithium		
Bz	Benzoylchlorid		
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat		
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan		
COCl ₂	Phosgen		
CSA	Camphersulfonsäure		
DC	Dünnschichtchromatographie		
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss (<i>dias- tereomeric excess</i>)		
DEAD	Diethylazodicarboxylat		

Abkürzungsverzeichnis

	<i>ry)</i>		
HV	Hochvakuum	<i>rac.</i>	racemisch
IBCF	<i>Iso</i> -butylchloroformiat	R _f	Retentionsfaktor
Kat.	Katalysator	RT	Raumtemperatur
kat.	katalytisch	<i>s</i>	<i>sec</i>
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid	Sdp.	Siedepunkt
M	Molarität [mol/L]	SET	Single Electron Transfer
Me	Methyl	SG	Schutzgruppe
MeCN	Acetonitril	Smp.	Schmelzpunkt
MeI	Methyliodid	SOCl ₂	Thionylchlorid
MOM	Methoxymethyl	SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
Ms	Mesyl	TAD-	(4,5)-2,2-Dimethyl- α,α',α' -
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	DOL	tetraphenyl-dioxolan-4,5- dimethanol
N(<i>i</i> Bu) ₃	Tri- <i>iso</i> -butylamin	TBS/T	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
n.b.	nicht bestimmt	BDMS	
NaBH ₄	Natriumborhydrid	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
NaH	Natriumhydrid	TCA	Trichloressigsäure
Naph	Naphthyl	TCT	Trichlortriazin
NBS	N-Bromsuccinimid	TEM-	2,2,6,6-Tetramethyl-1-
NEt ₃	Triethylamin	PO	piperidinyloxy
NHC	<i>N</i> -Heterocyclische Carbene	Tf	Trifluormethansulfonyl
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	TFA	Trifluoressigsäure
NMR	Kernresonanz- spektroskopie	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
Nu	Nukleophil	THF	Tetrahydrofuran
PCF	Phenylchloroformiat	TMS	Trimethylsilyl (Synthese)
Pd/C	Palladium auf Kohle	Tol	Tolyl
PdCl ₂ ([1,1'-	TPPO	Triphenylphosphinoxid
dppf)	Bis(diphenylphosphino)ferrocen]pa lladium(II)dichlorid	t _R	Retentionszeit
PE	Petrolether	U [%]	Umsatz
Ph	Phenyl	[α] _D ²⁰	spezifischer Drehwert
Piv	Pivaloyl	β -ICD	β -Isocupreidin
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl	Ψ_a	<i>pseudo</i> -axial
PPh ₃	Triphenylphosphin	Ψ_e	<i>pseudo</i> -äquatorial
Pr	Propyl		
PSA	Phthalsäureanhydrid		
PTK	Phasentransferkatalyse		
Py	Pyridin		

1 Einleitung

Im 21. Jahrhundert ist die Entwicklung von ressourceneffizienten und nachhaltigen chemischen Methoden und Prozessen ein wichtiges Ziel in der synthetischen organischen Chemie. Folglich werden verschiedene Versuche unternommen die negativen Umwelteinflüsse zu minimieren und gleichzeitig die Effizienz chemischer Reaktionen zu maximieren. In jüngster Vergangenheit wurde die Organokatalyse ein aufstrebendes Forschungsgebiet und entwickelte sich zunehmend zu einem der Grundpfeiler der organischen Synthese.^[4] Die jahrzehntelange Ansicht, dass es in der Katalyse nur zwei Klassen von Katalysatoren, Enzyme und chirale Metallkomplexe gibt (Nicolaou und Sørensen),^[5] wurde dadurch in Frage gestellt.^[6] Organokatalyse gewinnt in der modernen Katalyse zunehmend an Bedeutung und ergänzt die Bio- und Übergangsmetallkatalyse (Abbildung 1).^[7] Vor diesem Hintergrund ist es erstaunlich, dass der Beginn der organokatalytischen Reaktionen bereits im 19. Jahrhundert mit Untersuchungen von Justus Freiherr von Liebig und Friedrich Wöhler zur Benzoin-Addition und Oxamid-Synthese einsetzte.^[8,9]

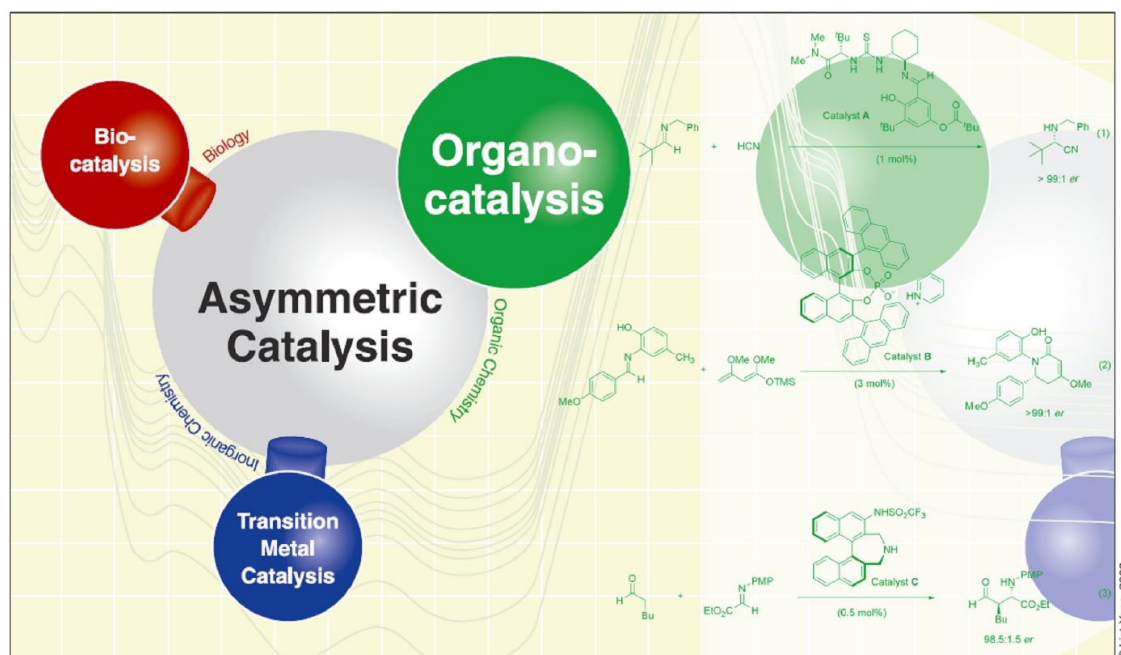


Abbildung 1: Die drei Säulen der asymmetrischen Katalyse: Bio-, Übergangsmetall- und Organokatalyse.^[10]

In der Biokatalyse werden Enzyme oder Ganzzellsysteme verwendet, die aufwändiger Isolierung der Enzyme und Steriltechnik bedürfen. Übergangsmetallkatalysatoren können Spuren von toxischen Schwermetallen im Produkt hinterlassen. Im Gegensatz dazu werden in der Organokatalyse relativ kleine "organische" und "schwermetallfreie" Moleküle verwendet, die in der Regel stabiler sind als andere Katalysatoren.^[6] Im Allgemeinen sind sie gegenüber dem Einfluss von Luftfeuchtigkeit und -sauerstoff unempfindlicher. Dadurch kann gewöhnlich auf an-

spruchsvolle Reaktionsbedingungen wie Schutzgasatmosphäre und absolute Lösungsmittel verzichtet werden. Sie basieren oft auf nichtgiftigen Verbindungen, wie Zuckern, Peptiden und Aminosäuren, oder auf komplexen Molekülstrukturen, die aus einfachen und leicht zugänglichen Startmaterialien hergestellt werden können.^[4,6] Um Organokatalysatoren auch für die industrielle Anwendung attraktiv zu gestalten, können diese an einer Festphase immobilisiert werden.^[11] Eine der ersten asymmetrischen, organokatalytischen Umsetzungen stellt die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion (Abbildung 2) dar, eine intramolekulare Prolin-katalysierte Aldolreaktion.^[12,13] Sie dient der Herstellung von Derivaten des sogenannten Wieland-Miescher-Ketons, das ein wichtiges Intermediat in der Steroidsynthese ist.^[14]

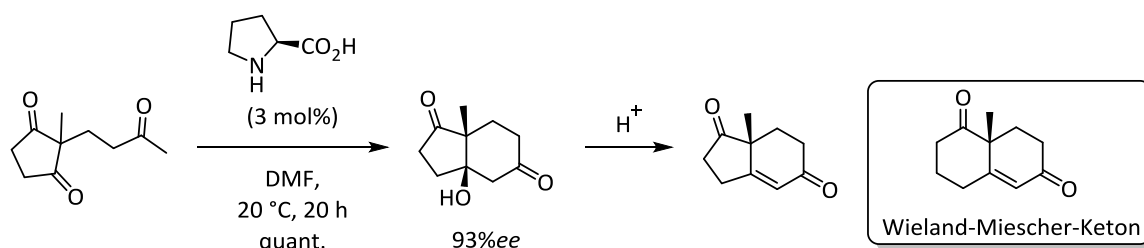


Abbildung 2: Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

Bereits Ende der 90er Jahre startete der Aufschwung der Organokatalyse mit Arbeiten zur enantioselektiven Epoxidierung von Alkenen,^[15–17] einer asymmetrischen Strecker-Reaktion^[18,19] oder Peptid-katalysierten, enantioselektiven kinetischen Racematspaltungen von Alkoholen.^[20] Um 2000 wurde das Konzept der Organokatalyse durch Veröffentlichungen von David MacMillan^[21] im Bereich der Iminium-Katalyse und Benjamin List^[22] in der Enamin-Katalyse als eigenes Forschungsgebiet etabliert.^[23]

Die meisten Organokatalysatoren lassen sich in vier Klassen einteilen: Lewis-Basen, Lewis-Säuren, Brønsted-Basen und Brønsted-Säuren. Die Anwendungen wurden zunächst durch Lewis-Basen Katalysatoren, wie Aminen und Carbenen dominiert, wobei auch Lewis-Säuren immer stärker an Bedeutung gewinnen.^[24] Außerdem entwickelt sich das Gebiet der chiralen Brønsted-Säuren als Organokatalysatoren rasant weiter, so dass sie sich möglicherweise bald mit der Effizienz traditioneller, metallbasierter Lewis-Säuren Katalyse messen können.^[24] Eine Auswahl verschiedener Organokatalysatoren ist in Abbildung 3 dargestellt, die aber in keinem Fall die komplette Vielfaltigkeit dieses Forschungsgebietes repräsentieren können. Ein generelles Problem ist die Einteilung von Organokatalysatoren, da manche Reaktionen unterschiedlich klassifiziert werden. Dies lässt sich vor allem darauf zurückführen, dass oftmals nur sehr wenig über den Reaktionsmechanismus bekannt ist. Darüber hinaus sind viele Organokatalysatoren bifunktional wie z.B. ein (Thio-)Harnstoffkatalysator, der zusätzlich eine Aminfunktion enthält. Dieser kann entweder als Wasserstoffbrücken-Donor oder als Brønsted-Basen Katalysator aufgefasst werden.^[24]

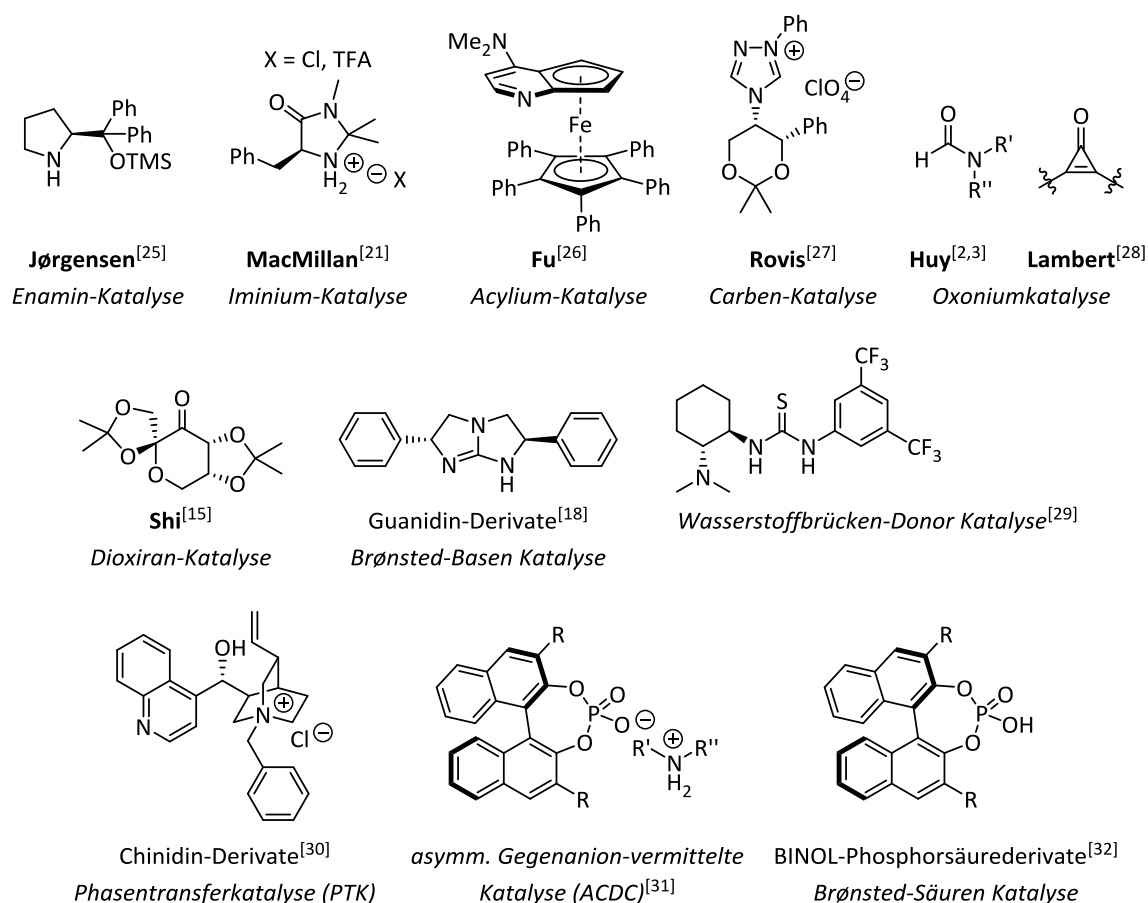


Abbildung 3: Repräsentative Auswahl einiger Organokatalysatoren.^[2,3,6,21,25–31]

Außerdem gewinnen sowohl Domino-/Kaskaden- und Tandemreaktionen, als auch Mehrkomponentenreaktionen in der Organokatalyse weiter an Bedeutung. Die Natur nutzt dieses Prinzip in der Biosynthese zur Bildung zahlreicher Bindungsknüpfungen mit Hilfe von Enzymen. In dieser Hinsicht ähnelt die Organokatalyse den biosynthetischen Prozessen, die hochgradig chemo-, regio- und stereoselektiv sind. Die organokatalytischen Kaskaden- oder Dominoreaktionen wurden als effizientes Werkzeug zur Synthese von chiralen cyclischen Systemen identifiziert (Abbildung 4). Die Umsetzungen sind atomökonomisch und sowohl zeitaufwändige Schutzgruppenmanipulationen, als auch die Isolierung von Intermediaten können weitestgehend vermieden werden. Außerdem entstehen nur geringe Mengen Abfall, weshalb die Kaskadenreaktionen auch zu den Umsetzungen nach dem Prinzip der *Green Chemistry* gezählt werden.^[32]

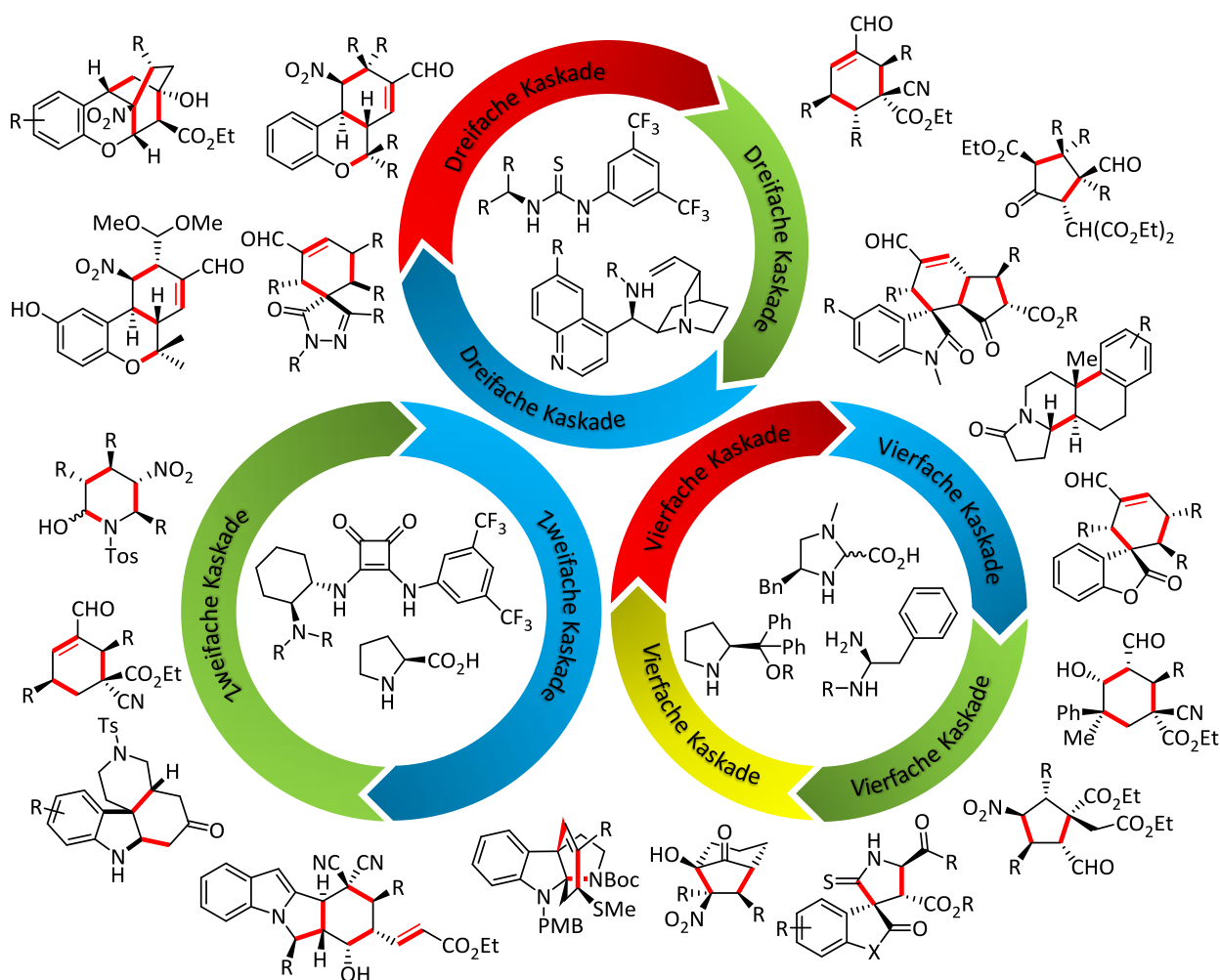


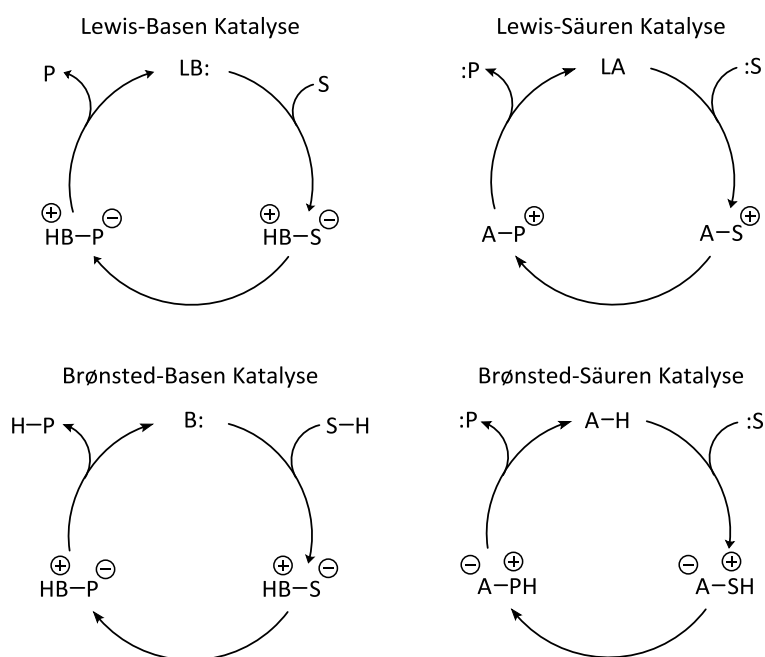
Abbildung 4: Mehrkomponentenkaskaden und -dominoreaktionen zur Visualisierung der Komplexität der asymmetrischen Organokatalyse.^[32]

Obwohl die Organokatalyse im Vergleich zu metallkatalysierten und enzymvermittelten Umwandlungen immer noch in ihren Kinderschuhen steckt, konnten in den letzten Jahren enorme Entwicklungen auf diesem Gebiet verzeichnet werden.^[6] Noch hat sich die Organokatalyse nicht in der industriellen Anwendung etabliert, wobei bereits mehrere Reaktionen in der pharmazeutischen und chemischen Industrie eingesetzt werden. Viele Gebiete sind noch komplett unerforscht und neue Konzepte werden sich sicher zukünftig aus den bewährten entwickeln.^[24]

2 Kenntnisstand

2.1 Organokatalyse

Organokatalysatoren lassen sich in vier verschiedene Klassen einteilen: Lewis-Basen, Lewis-Säuren, Brønsted-Basen und Brønsted-Säuren, wobei die stark vereinfachten Katalysezyklen im Folgenden schematisch dargestellt sind (Schema 1). Im Falle von Lewis-Basen Katalyse erfolgt zunächst eine nukleophile Addition des Lewis-Basen Katalysators (LB:) an das Substrat (S), wobei der entstandene Komplex dann weiterreagiert und anschließend das Produkt (P) und den Katalysator freisetzt, der einen weiteren Katalysezyklus einleitet. Der Lewis-Säuren Katalysator (LA) aktiviert das nukleophile Substrat (S) auf eine ähnliche Weise. Bei Verwendung von Brønsted-Basen (B) oder -Säuren (A-H) beginnen die katalytischen Cycles mit einem (De-)Protonierungsschritt.^[7] In den folgenden Abschnitten sind einige wichtige (asymmetrische) katalytische Reaktionen nach ihrer Einordnung in die unterschiedlichen Klassen aufgelistet und die (postulierten) Mechanismen anhand einiger Beispielreaktionen näher erläutert.

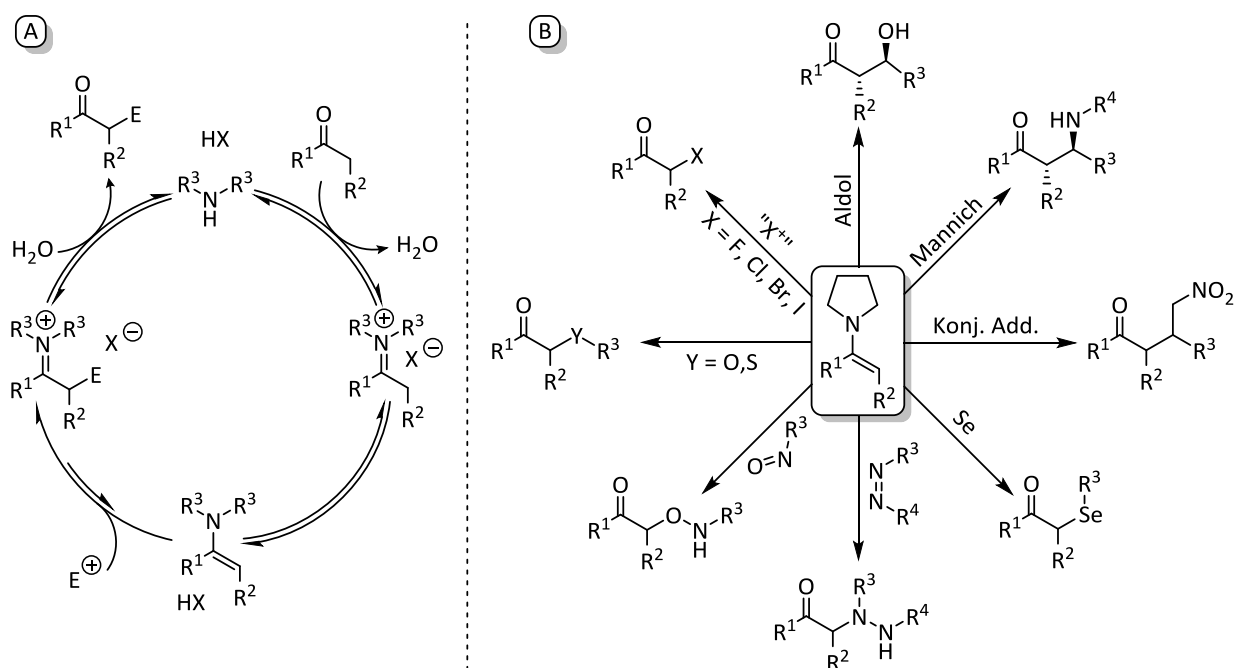


Schema 1: Vereinfachte Organokatalysezyklen.^[7]

2.1.1 Lewis-Basen Katalyse

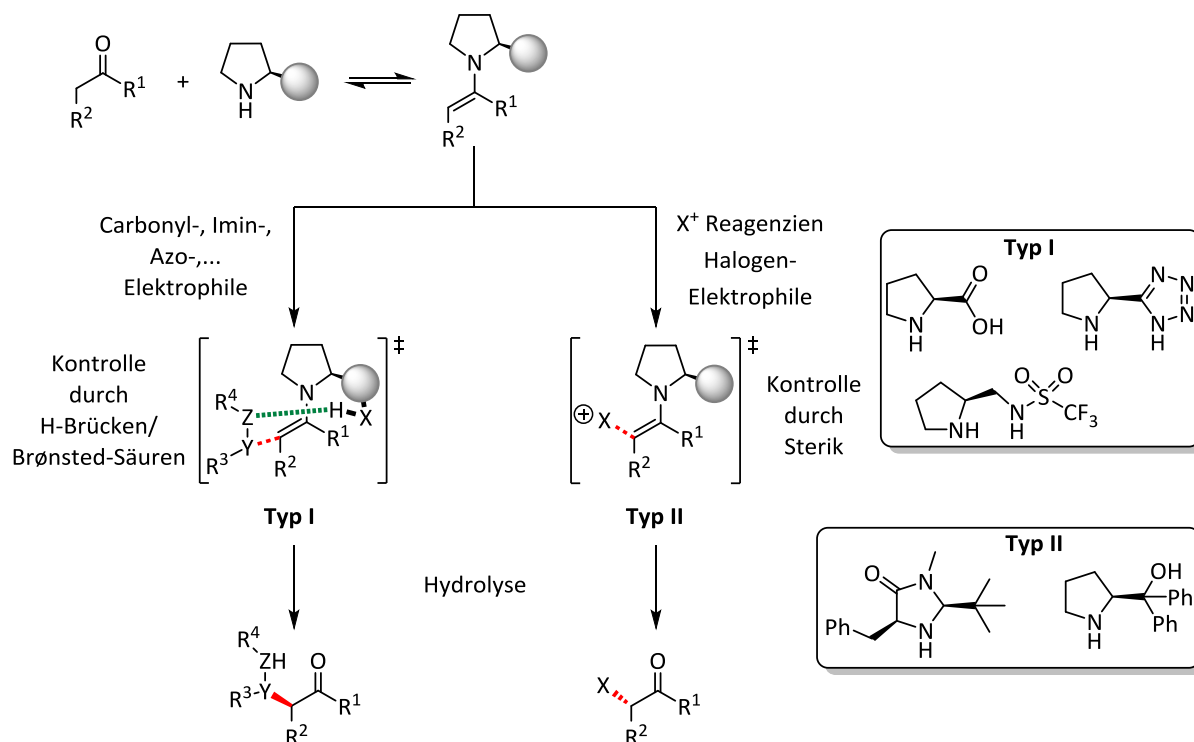
2.1.1.1 Enamin-Katalyse

Die Enamin-Katalyse beschreibt die reversible Reaktion von primären oder sekundären Aminen mit enolisierbaren Aldehyden oder Ketonen, wobei reaktive Enamin-Intermediate durch Deprotonierung von Iminium-Ionen entstehen (Schema 2, A).^[33] Mit weniger basischen Aminen sind oft Brønsted- oder Lewis-Säuren nötig, um die Enaminbildung zu gewährleisten.^[34] Durch die Verwendung chiraler Amine sind auch enantioselektive Reaktionen möglich. Obwohl dieser Reaktionstyp mit der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion bereits in den 1970er Jahren entdeckt wurde,^[35] findet die Enamin-Katalyse erst seit der Entdeckung der Prolin-katalysierten asymmetrischen, intermolekularen Aldolreaktion durch List *et al.* eine breite Anwendung in der organischen Synthese (Schema 2, B).^[7]



Schema 2: A. Katalysezyklus der Enamin-Aktivierung. B. Übersicht einiger Enamin-katalysierter Reaktionen.^[34]

Enamin-Katalysatoren können in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden (Schema 3). Typ I ist bifunktional und besitzt eine Säurefunktionalität oder kann eine Wasserstoffbrücke ausbilden, um den Angriff des Elektrophils zu steuern. Im Gegensatz dazu steuern Typ II Katalysatoren den Angriff des Elektrophils durch die sterische Abschirmung einer Seite, so dass das Elektrophil nur von der gegenüberliegenden Seite angreifen kann.

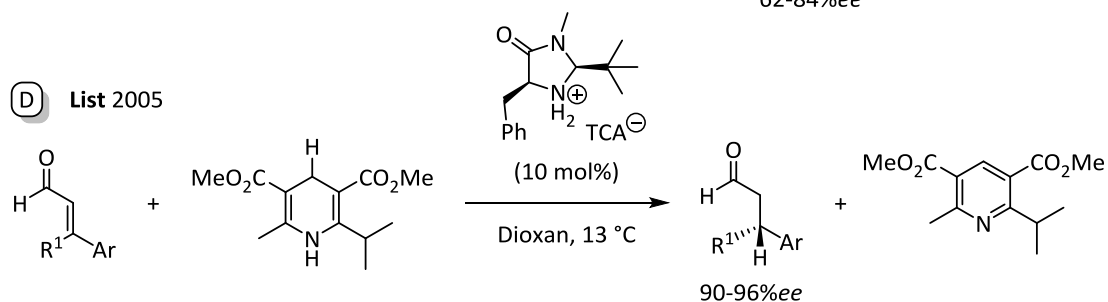
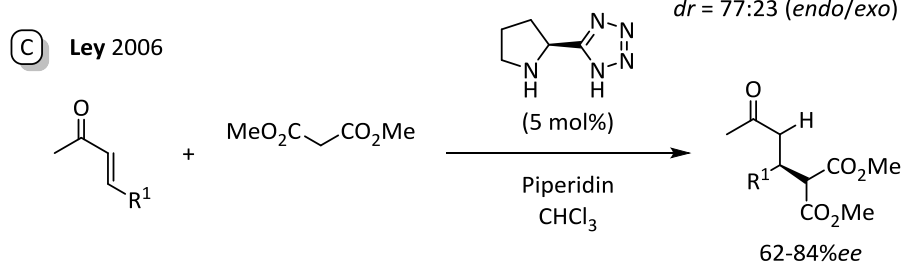
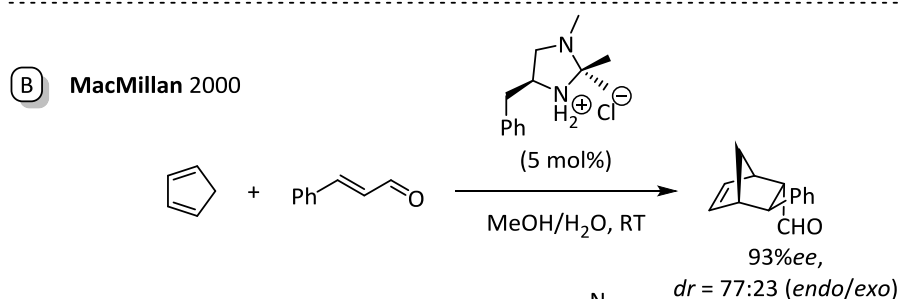
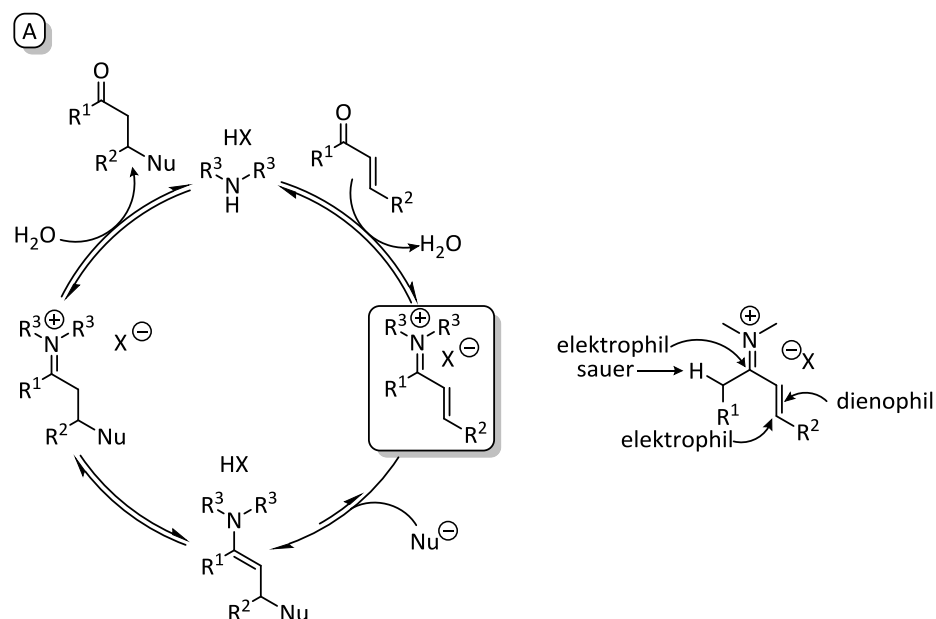


Schema 3: Unterschiedliche Möglichkeiten zur stereochemischen Steuerung der Produktkonfiguration durch den Katalysator.

2.1.1.2 Iminium-Katalyse

In der Iminium-Katalyse werden entweder (chirale) primäre oder sekundäre Amine mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen umgesetzt (Schema 4, A).^[36] Zur Verwendung primärer Amine muss eine Säure als Kokatalysator eingesetzt werden, wobei dies auch oftmals für sekundäre Amine der Fall ist.^[6,34] Dies unterstützt die Bildung des Iminium-Intermediates. Der basische Aminkatalysator wird entweder als Ammoniumsalz eingesetzt oder ein Äquivalent Säure (in Bezug auf den Katalysator) zur Reaktionsmischung gegeben. Je nach Reaktionsbedingungen und Art der Nukleophile können Iminium-Intermediate 1,2-, 1,4- oder Cycloadditionen mit beiden π -Bindungen eingehen (Schema 4, A).

Eines der ersten hoch enantioselektiven Beispiele der Iminium-Katalyse wurde von der Arbeitsgruppe von MacMillan mit Imidazolidinon-Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen veröffentlicht (Schema 4, B).^[21] Ein weiteres Beispiel für die Iminium-Katalyse sind enantioselektive konjugierte Additionen mit Malonaten nach Ley (Schema 4, C).^[37] Außerdem veröffentlichte die Arbeitsgruppe von List eine Transferhydrierung α,β -ungesättigter Aldehyde unter Verwendung von Hantzsch-Estern (Schema 4, D).^[38] Diese Art der Hydrierung wurde von biochemischen Reduktionen mit Hilfe des Cofaktors NADH inspiriert und auf deren Grundlage entwickelt.^[34]



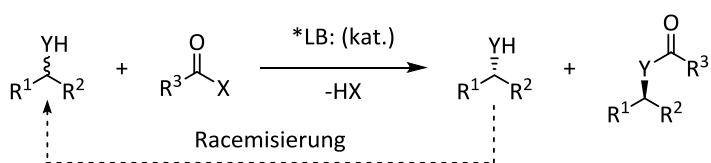
Schema 4: A. Allgemeiner katalytischer Zyklus und Reaktivität des Iminium-Intermediates. B.-D. Ausgewählte Beispiele der Iminium-Katalyse in organischen Synthesen.^[6,7,34]

2.1.1.3 Acylium-Katalyse

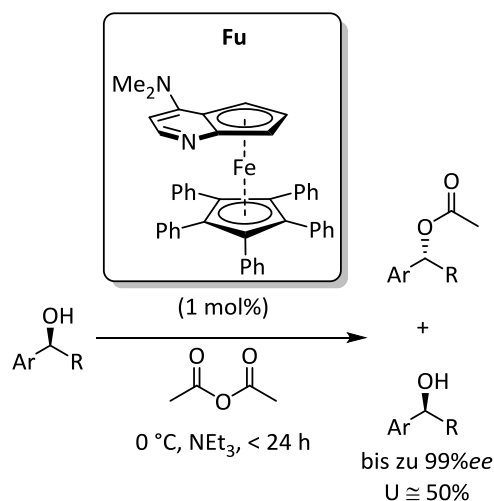
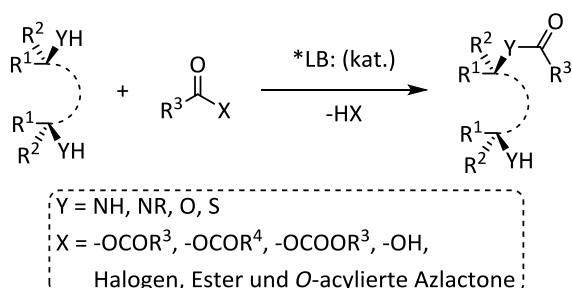
Acylierungen sind eine der am häufigsten verwendeten Reaktionen enantioselektiver organokatalytischer Transformationen.^[39] Die gebräuchlichsten Acylierungsreagenzien wie Anhydride, Carbonsäuren und deren Derivate sind kommerziell erhältlich, einfach in der Handhabung, die Reaktionen verlaufen unter milden Bedingungen und mit einer Vielzahl verschiedener Katalysatoren. Die bekanntesten chiralen Katalysatoren für Acylierungen lassen sich gemäß Schreiner in sechs Gruppen einteilen: (1) 4-Aminopyridin-Derivate und Kombinationen von Thioharnstoffen mit 4-Aminopyridinen, (2) *N*-Alkylimidazole, (3) Amidine, (4) vicinale Diamine, (5) Phosphine und Phosphinite und (6) *N*-Heterocyclische Carbene (NHC).^[39] Weiterhin lassen sich enantioselektive Acyltransfer-Reaktionen in (dynamisch) kinetische Racematspaltungen und Desymmetrisierungsreaktionen unterteilen (Schema 5).

Die Arbeitsgruppe von Fu entwickelte daraufhin einen planar-chiralen Ferrocenylpyridin-Katalysator zur kinetischen Racematspaltung von Alkoholen mit Anhydriden als Acylierungsreagenzien (Schema 5). Obwohl die Charakterisierung des Ferrocenylkatalysators als Organokatalysator in der Literatur diskutiert wurde, kann er als solcher angesehen werden, da das Eisen-Atom keine katalytische Aktivität besitzt und hauptsächlich als strukturgebendes Element fungiert. Jedoch erhöht der Ferrocen-artige Komplex die Nukleophilie des Stickstoffatoms im Pyridinring und das Acyliumkation wird besser stabilisiert als in metallfreien Analoga.^[39]

(Dynamisch) kinetische Racematspaltungen:



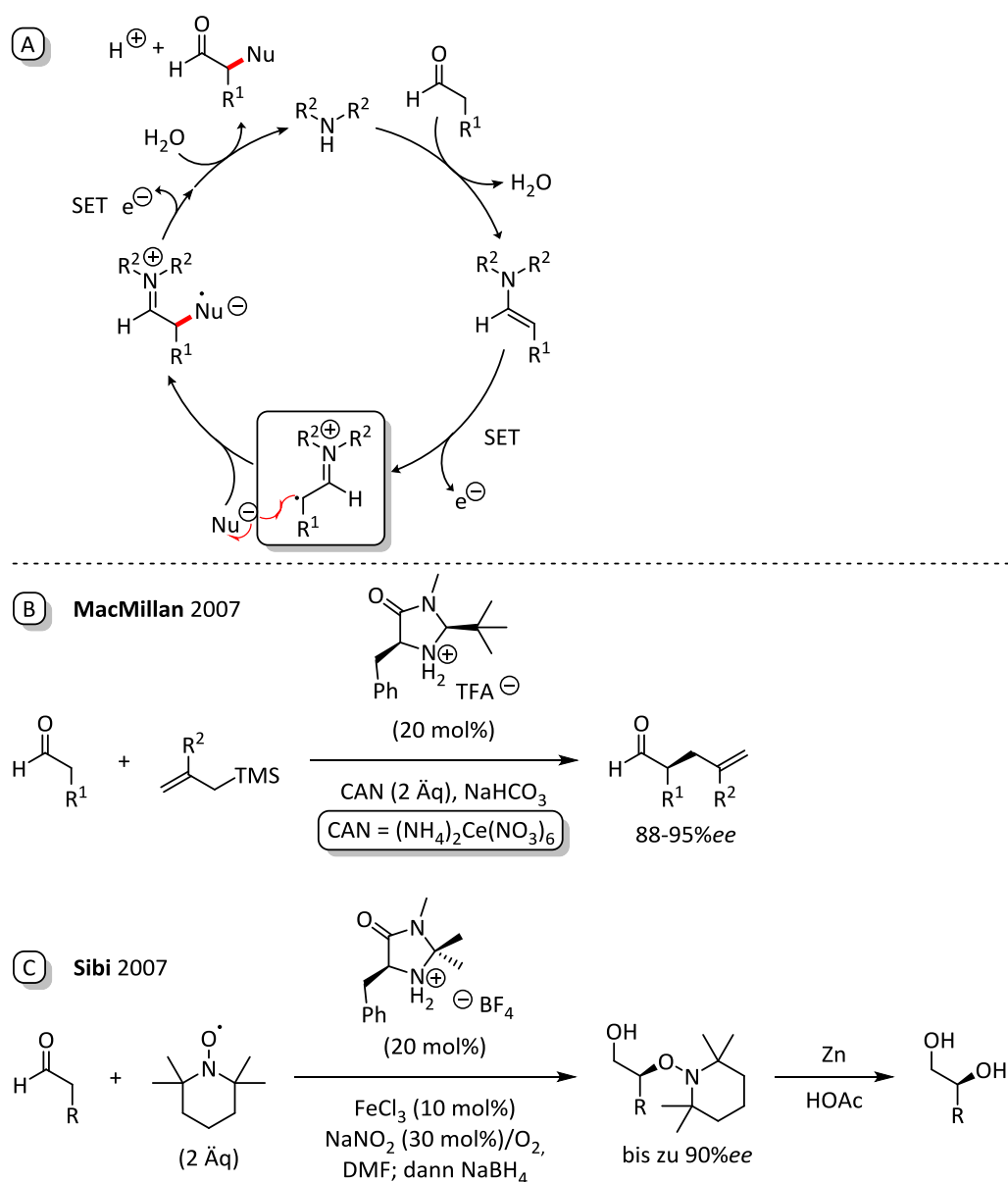
Desymmetrisierungen von *meso*-Verbindungen:



Schema 5: Prinzipien der kinetischen Racematspaltung und Desymmetrisierung durch Acylierungen.

2.1.1.4 SOMO-Katalyse

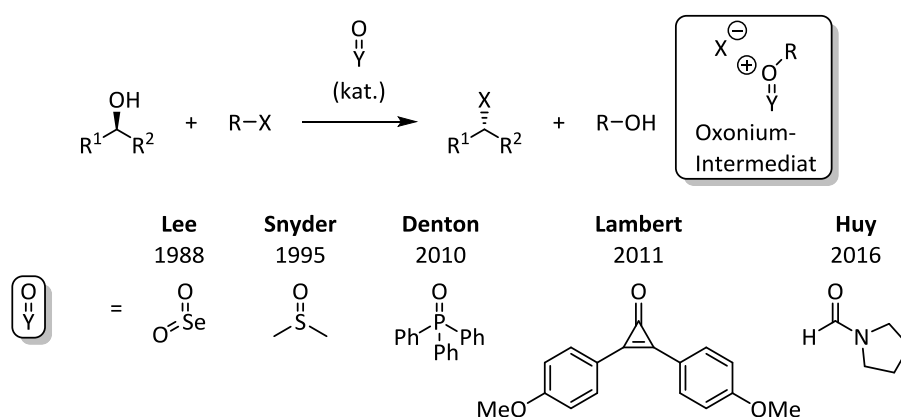
Die SOMO Katalyse (Singly Occupied Molecular Orbital) basiert darauf, dass Enolate und Enamine durch ein SET-Reagenz (Single Electron Transfer) oxidiert werden und die Radikalspezies neue Bindungen ausbilden kann (Schema 6, A).^[40] Die ersten Beispiele zu SOMO-katalysierten Reaktionen wurden von den Arbeitsgruppen von MacMillan^[41,42] und Sibi^[40] veröffentlicht. Dabei handelt es sich zum einen um α -Allylierungen^[41] und α -Enolisierungen (Produkte: γ -Ketoaldehyde)^[42] von Aldehyden mit den entsprechenden Silylverbindungen und zum anderen um α -Hydroxylierungen^[40] von Aldehyden (Schema 6, B+C). Als SET-Reagenzien werden bei MacMillan 2 Äq CAN eingesetzt, während Sibi katalytische Mengen FeCl_3 mit NaNO_2/O_2 als Cooxidant verwendet, während TEMPO mit dem Iminiumradikal rekombiniert.



Schema 6: Ausgewählte Beispiele zur SOMO Katalyse von MacMillan^[41,42] und Sibi.^[40]

2.1.1.5 Oxonium-Katalyse

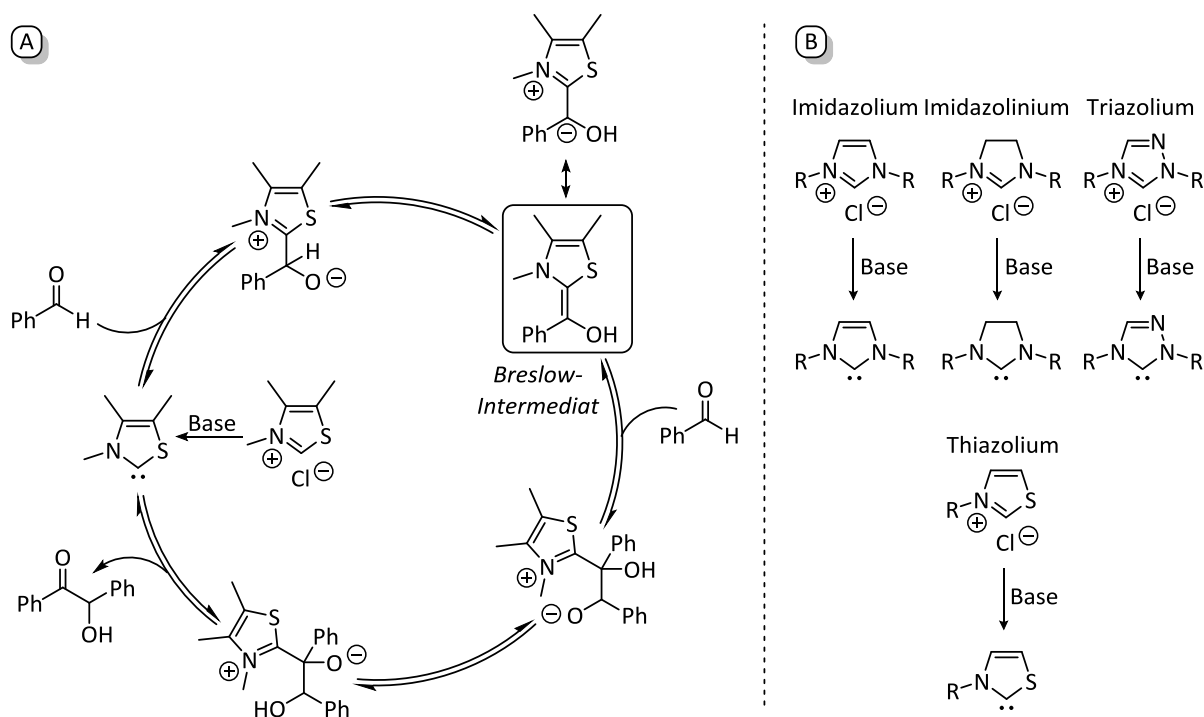
Ein weiteres Gebiet der Lewis-Basen Katalyse umfasst Oxonium-Katalysatoren, die sich im Allgemeinen mit nukleophilen Substitutionen beschäftigen. Dabei handelt es sich oft um Dehydroxychlorierungen von Alkoholen mit unterschiedlichen Halogenierungsreagenzien. Im folgenden Schema 7 ist eine Auswahl verschiedener Oxoniumkatalysatoren von Lee,^[43] Snyder,^[44] Denton,^[45,46] Lambert^[29] und Huy^[2,3,47,48] zusammen mit einer allgemeinen Reaktionsgleichung dargestellt. Im Abschnitt 2.2 werden einige Katalysatoren und ihre postulierten Reaktionsmechanismen detaillierter erläutert.^[2,29,43,44,46]



Schema 7: Allgemeine Reaktionsgleichung und ausgewählte Beispiele an Oxoniumkatalysatoren.

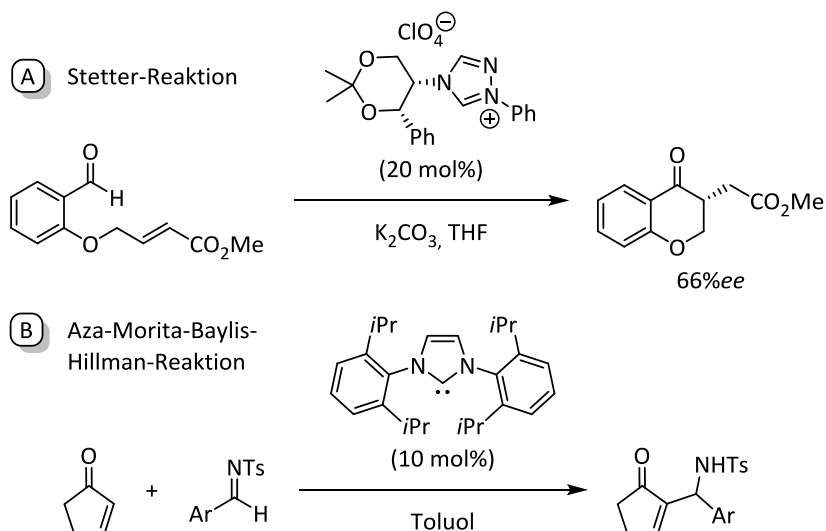
2.1.1.6 *N*-heterocyclische Carbene (NHC)

Das erste Beispiel einer unter Umpolung verlaufenden Reaktion beschrieben Wöhler und Liebig 1832 durch die Cyanid-katalysierte Kondensation von Benzaldehyd zu Benzoin.^[8] In den folgenden Jahrzehnten führten verschiedene Arbeitsgruppen ähnliche Reaktionen durch bis Ukai *et al.* 1943 zeigten, dass Thiazoliumsalze die Benzoin-Reaktion in Gegenwart einer Base katalysieren.^[49] Breslow veröffentlichte anschließend den aktuell akzeptierten Mechanismus (Schema 8, A).^[50] Die meisten NHCs werden aus Imidazolium-, Imidazolinium, Triazolium oder Thiazoliumsalzen mittels einer Base generiert (Schema 8, B), die dann nukleophil an den Aldehyd addieren. Durch einen anschließenden Protonentransfer entsteht ein nukleophiles Acylanion-Äquivalent, das als das "Breslow-Intermediat" bekannt ist.^[6]



Schema 8: A. Von Breslow vorgeschlagener Katalysezyklus zur Benzoin-Reaktion.^[34] B. Erzeugung der Carben-Spezies aus den entsprechenden Salzen mittels einer Base.^[6]

In der modernen organischen Synthese finden NHC's unter anderem Anwendung bei intra- und intermolekularen Stetter- oder Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen (Schema 9). Die Arbeitsgruppe von Enders veröffentlichte die erste enantioselektive intramolekulare Stetter-Reaktion, die in den vergangenen Jahren Gegenstand vieler Forschungsarbeiten war (Schema 9, A). Weiterhin konnten stabile Stickstoffanaloga der Breslow-Intermediate beobachtet werden, so dass die Arbeitsgruppe von Ye Ergebnisse zu NHC-katalysierten Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen veröffentlichten (Schema 9, B).^[51]

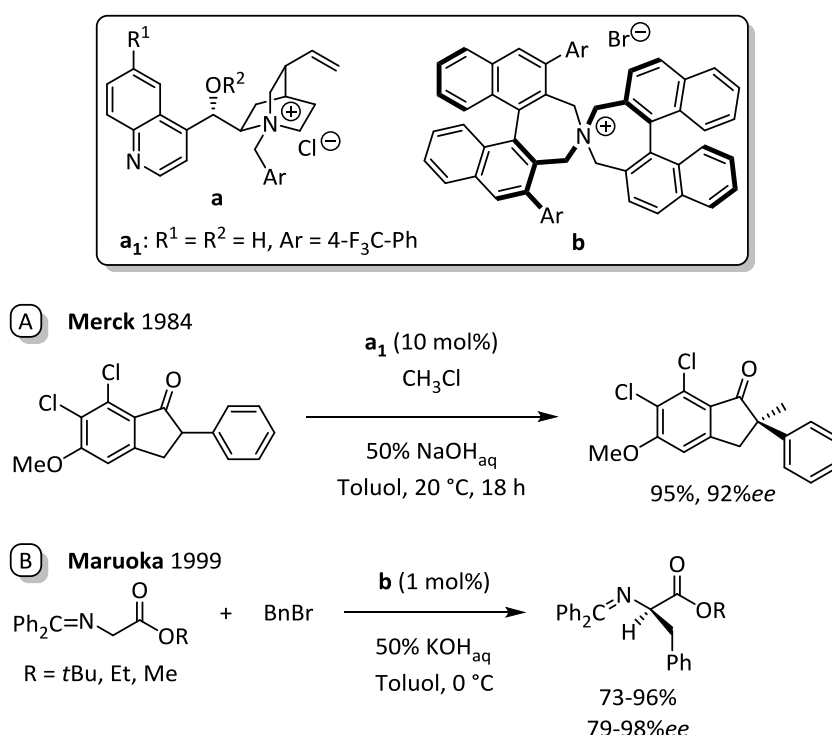


Schema 9: NHC-katalysierte Stetter- bzw. Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.^[51]

2.1.2 Lewis-Säuren Katalyse

2.1.2.1 Phasentransferkatalyse (PTK)

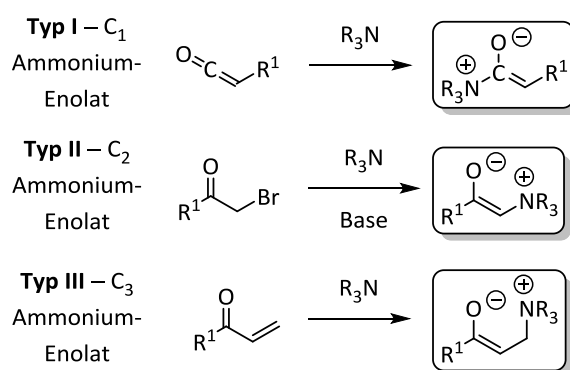
Die Phasentransferkatalyse wird schon lange sowohl in der industriellen als auch akademischen Forschung aufgrund ihrer einfachen experimentellen Handhabung, den milden Reaktionsbedingungen, den umweltfreundlichen Reagenzien und Lösungsmitteln und der Anwendung in großem Maßstab angewandt. Die asymmetrische Phasentransferkatalyse beschäftigt sich vor allem mit: (1) Alkylierungen von Glycin und α -substituierten Aminosäuren und anderen Substraten, (2) Michael-Additionen, (3) Aldolreaktionen, (4) Mannich-Reaktionen, (5) Epoxidierungen, (6) Aziridinierungen und (7) Strecker-Reaktionen.^[52] Der erste effiziente chirale Phasentransferkatalysator wurde 1984 von Merck entwickelt und zur asymmetrischen Alkylierung eingesetzt (Schema 10, A).^[53] Im Folgenden wurden verschiedene Cinchonin- und Cinchonidin-Derivate (**a**) als Katalysatoren für α -Alkylierungen entwickelt. Ende der 90er Jahre veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Maruoka neuartige C_2 -symmetrische und strukturell rigide chirale Spiroammoniumsalze (**b**), die ausgehend von BINOL synthetisiert wurden und ebenfalls zur enantioselektiven Alkylierung, aber auch für Aldol- und Michael-Reaktionen eingesetzt werden können (Schema 10, B).^[54]



Schema 10: Die ersten effektiven Phasentransferkatalysatoren und Beispiele ihrer Anwendung.^[53,54]

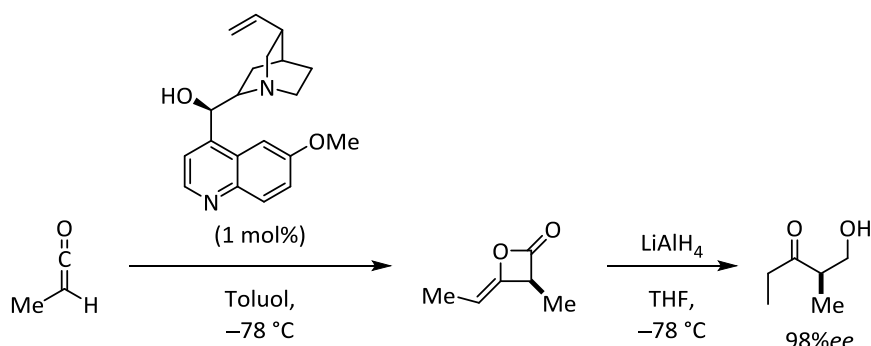
2.1.2.2 Ammonium-Enolat-Katalyse

Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen katalytischen Enolattransformationen wie Enamin- und Iminium-Katalyse beschränkt sich das Substratspektrum nicht nur auf Aldehyde und Ketone, sondern können bei der Ammonium-Enolat-Katalyse auch Ester, Amide, Nitrile und andere elektronenziehende Carbonylfunktionalitäten umgesetzt werden (Schema 11). Neben den ursprünglich verwendeten Cinchona Alkaloiden können auch planar-chirale DMAP-Derivate als Katalysatoren eingesetzt werden. Die unterschiedlichen Ammonium-Enolate werden durch die Reaktion des tertiären Aminkatalysators (R_3N) mit verschiedenen Substratklassen erzeugt (C_1 -, C_2 - oder C_3 -Ammoniumenolate).^[55]



Schema 11: Unterschiedliche Typen von Ammonium-Enolaten.^[55]

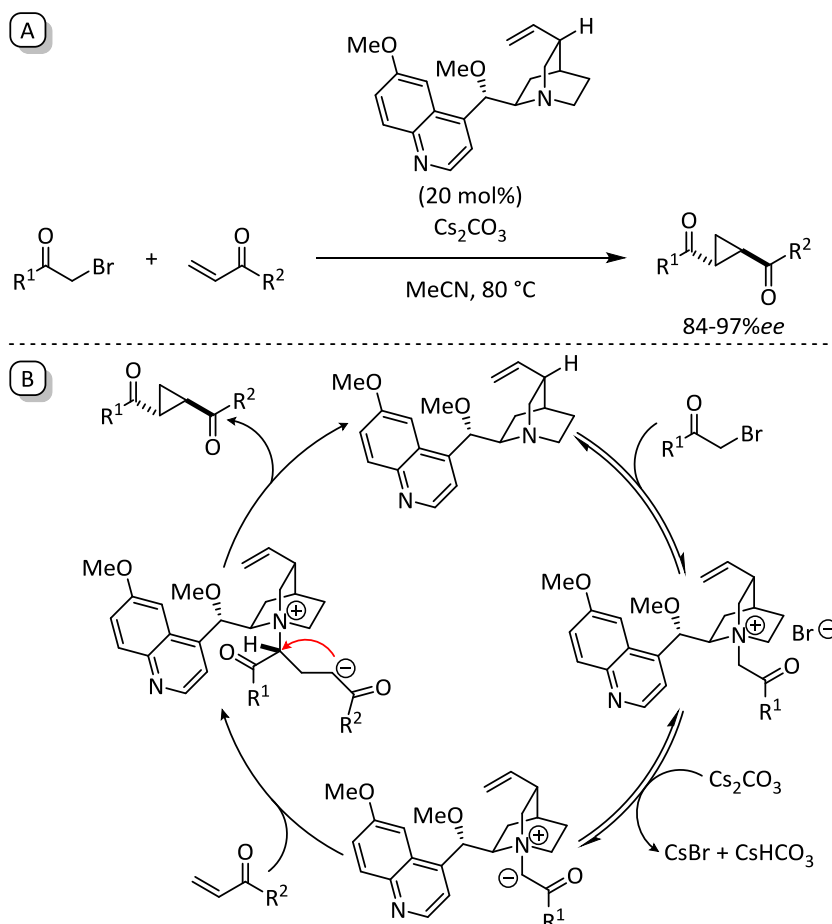
Beim Typ I handelt es sich um C_1 -Ammonium-Enolate bei dem chirale tertiäre Amine mit Ketenen oder aktivierten Carboxylaten (z. B. Halogenchloriden) und einer Base umgesetzt werden. Die frühen Arbeiten beschäftigen sich vor allem mit Keten- bzw. Ketimin-Dimerisierungen zu β -Lactonen oder -Lactamen, die durch Reduktion in wichtige Polyketid-Bausteine überführt werden können (Schema 12). Als Katalysatoren werden häufig, die bei der Phasentransferkatalyse bereits erwähnten Cinchona-Alkaloide, verwendet, aber es kommen auch Derivate des chiral-planaren Fu-Katalysators zum Einsatz (allgemeine Struktur Fu-Katalysator Schema 5).^[55]



Schema 12: Enantioselektive Keten-Dimerisierung und weitere Umsetzung zum Polyketid.^[55]

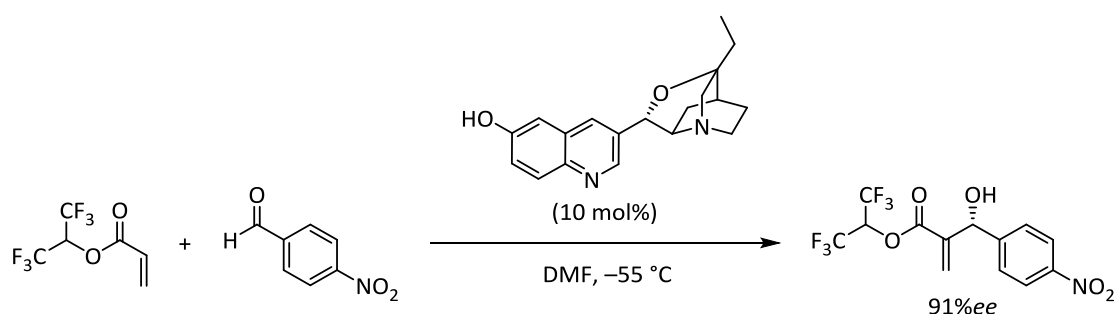
Eine weitere Variante der Ammonium-Enolat-Katalyse stellt Typ II dar, bei dem α -Halogen-carbonylverbindungen in Gegenwart einer Base mit dem chiralen Katalysator zu Am-

monium-Yliden umgesetzt werden. Das erste katalytische Protokoll wurde von der Arbeitsgruppe von Gaunt veröffentlicht, wobei die C₂-Ammonium-Ylide als Cyclopropanierungsreagenzien eingesetzt wurden (Schema 13).^[55]



Schema 13: A. Beispiel einer intramolekularen Cyclopropanisierung. B. postulierter Mechanismus.^[55]

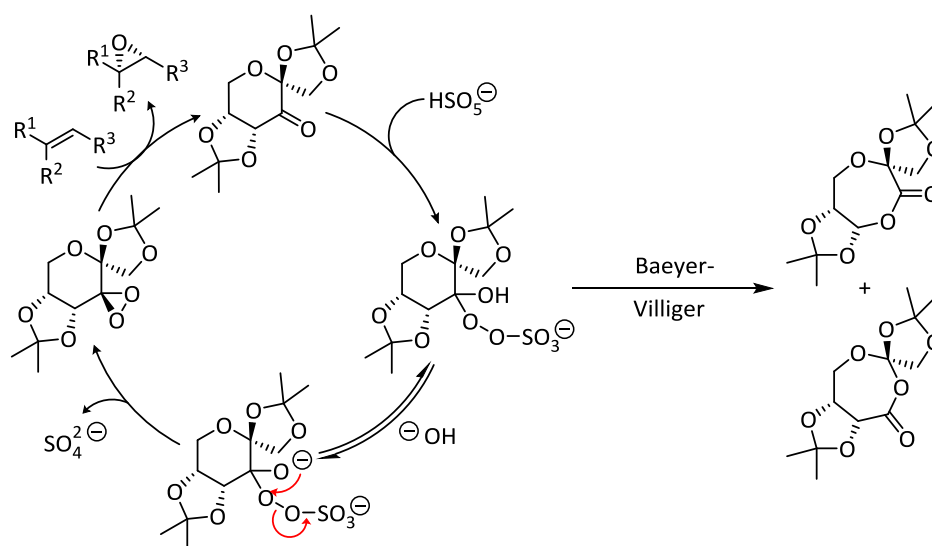
Beim Typ III reagiert ein nukleophiler Aminkatalysator in einer 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen um eine Zwischenstufe mit einer Ammoniumgruppe am C₃-Atom zu generieren. Die Arbeitsgruppe von Hatakeyama beschrieb, dass β -Isocupreidin (β -ICD) zur enantioselektiven Morita-Baylis-Hillman-Reaktion eingesetzt werden kann (Schema 14).^[55]



Schema 14: Katalytische asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit β -ICD.^[55]

2.1.2.3 Dioxiran Katalyse

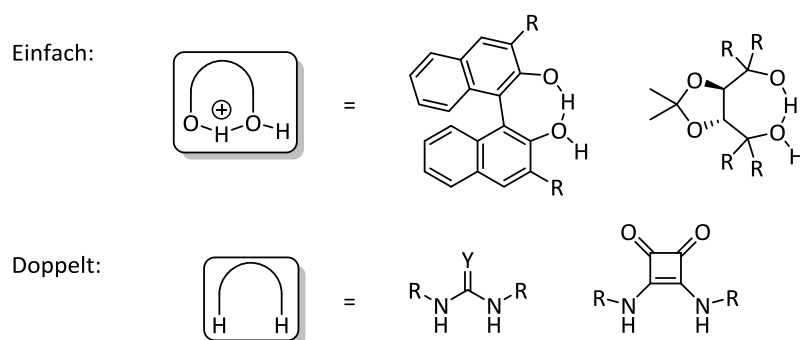
Ein weiteres wichtiges Beispiel zur Lewis-Säuren-Katalyse ist die Epoxidierung von Olefinen mittels chiraler Dioxirane, die *in situ* aus chiralen Ketonkatalysatoren und Oxon (KHSO_5) erzeugt werden (Schema 15). Die Arbeitsgruppe von Shi hat einen Keton-Katalysator ausgehend von D-Fructose über 2 Stufen synthetisiert, der zur enantioselektiven Epoxidierung von Stilbenen, α,β -ungesättigten Estern und terminalen Olefinen eingesetzt wurde.^[7] Der pH-Wert während der Reaktion ist entscheidend, da Oxon sich bei zu hohen pH-Werten selbst zersetzt, aber ein pH-Wert von 7-8 zu Baeyer-Villiger-Oxidationen als Nebenreaktionen führt, so dass in den meisten Fällen ein pH-Puffer eingesetzt wird.^[56]



Schema 15: Katalysezyklus der Shi-Epoxidierung als Beispiel der Dioxiran-Katalyse.^[34]

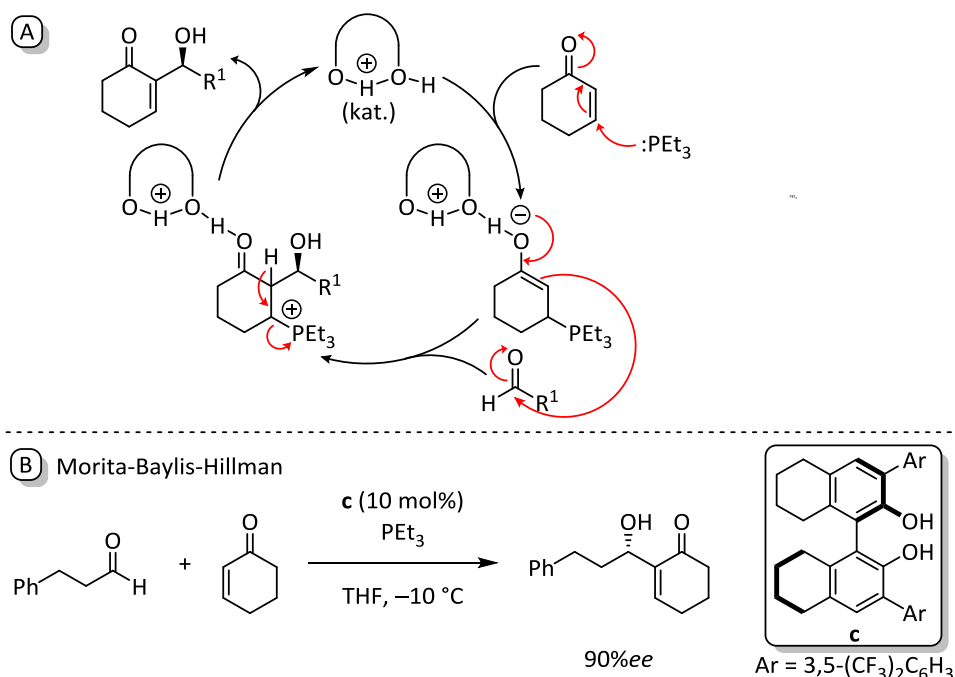
2.1.2.4 Wasserstoffbrücken-Donor Katalyse

Eine weitere allgemein anwendbare Katalysatorklasse bilden chirale Wasserstoffbrücken-Donor Katalysatoren. Diese können entweder gleichzeitig zwei H-Brücken ausbilden, wie z.B. (Thio)Harnstoff-, Guanidinium- oder Amidinium-Derivate, nur eine H-Brücke, wie z. B. Diole, Biphenole oder Hydroxysäuren oder Teile eines bifunktionalen Katalysators sein (Schema 16).^[30] Wasserstoffbrücken-Katalysatoren umfassen eine weite Vielfalt verschiedener struktureller und funktioneller Motive mit einer Spanne von über 20 pKs-Einheiten. Außerdem sind sie in der Lage neben den Wasserstoffbrücken noch sekundäre Wechselwirkungen mit aromatischen, schwach sauren, schwach oder stark basischen Substraten auszuüben.^[57] Hoch enantioselektive Umsetzungen mit Katalysatoren, die nur eine H-Brücke ausbilden können, sind deutlich seltener als Katalysatoren mit zwei H-Brücken oder bifunktionale Katalysatoren.



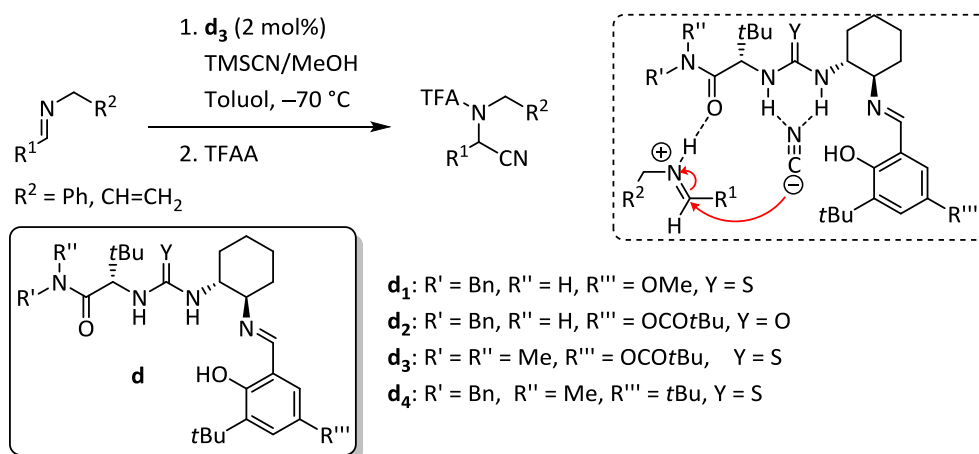
Schema 16: Schematische Darstellung einfacher und doppelter Wasserstoffbrücken-Donor Katalysatoren mit ausgewählten Beispielen.^[58]

Chirale Diole sind bereits als nützliche Liganden für Lewis-Säuren-vermittelte Prozesse etabliert, während ihre Anwendung als asymmetrische Katalysatoren noch recht neu ist (Schema 17, A).^[30] Die erste Arbeit, die chirale Diole (TADDOL-Derivate) als H-Brücken Katalysatoren beschreibt, wurde von der Arbeitsgruppe von Rawal in einer asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Aminodienen mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden beschrieben.^[59] Nach dem erfolgreichen enantioselektiven Einsatz von TADDOL-Derivaten wurden BINOL-Derivate hergestellt, die durch ihre axialen Chiralität ebenfalls sehr gut zur asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden können. So veröffentlichten McDougal und Schaus eine enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit dem OctahydroBINOL-Derivat **c** in hohen Enantioselektivitäten (Schema 17, B). Dabei ist oftmals noch nicht vollständig geklärt, ob dieses als einfacher oder doppelter H-Brücken-Donor dient.^[30]



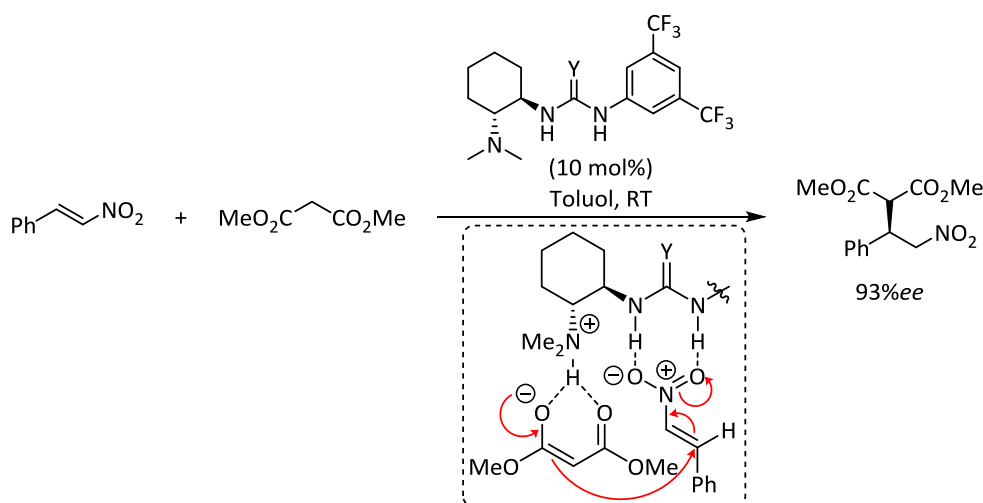
Schema 17: A. Postulierter Mechanismus. B. Asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit einem BINOL-Derivat als einfacher Wasserstoffbrücken-Donor-Katalysator.^[30]

Die Vorteile doppelter H-Brücken-Donor Katalysatoren liegen darin, dass sie stärker bindend sind und eine dirigierendere Wirkung, im Gegensatz zu einfachen H-Brücken, haben. Nach der Entdeckung, dass verschiedene (Thio-)Harnstoff-Derivate auch ohne Lewis-saure Metalle hohe Enantioselektivitäten in asymmetrischen Hydrocyanierungsreaktionen lieferten (Schema 18), wurden Studien zum Mechanismus durchgeführt. Dazu wurde die Reaktion durch strukturelle Modifikationen und NMR-Analysen untersucht, die Kinetiken bestimmt und anhand theoretischer Modelle berechnet. Dabei konnte übereinstimmend bestätigt werden, dass es zur Ausbildung doppelter H-Brücken zwischen den sauren NH-Protonen des Harnstoffs und dem freien Elektronenpaar des Imins kommt.^[30]



Schema 18: Asymmetrische Strecker-Reaktion und angenommener Übergangszustand.^[30]

Eine weitere Gruppe stellen bifunktionale Katalysatoren dar, die sowohl eine Lewis-saure Einheit als auch eine zusätzliche Brønsted- oder Lewis-basische Funktionen tragen. So wurden z.B. von Takemoto enantioselektive Michael- und Nitro-Mannich-Reaktionen veröffentlicht, die durch einen bifunktionalen Katalysator mit Thioharnstoffgruppe als H-Brücken-Donor und zusätzlicher tertiärer Aminogruppe als Brønsted-Basen-Einheit katalysiert werden (Schema 19).^[60]



Schema 19: Enantioselektive Michael-Reaktion mit bifunktionalem Thioharnstoff-Derivat und angenommener Übergangszustand.^[60]

2.1.3 Brønsted-Basen Katalysatoren

Während die Bedeutung bifunktionaler Katalysatoren, die auch eine Brønsted-Basen-Einheit tragen (z. B. mit Wasserstoffbrücken-Donor und Brønsted-Base) bereits in den vorangegangenen Abschnitten erwähnt wurden, gibt es nur wenige Beispiele, die ausschließlich auf Brønsted-Basen beruhen. So haben Guanidin-Derivate in den letzten Jahrzehnten immer weiter an Bedeutung als Superbasen für die chirale Katalyse erlangt. Die Resonanzstabilisierung der entsprechenden Säure der Guanidine definiert diese Klasse als eine der stärksten Basen in der Organokatalyse.^[34]

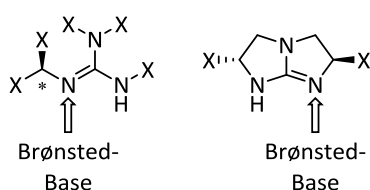
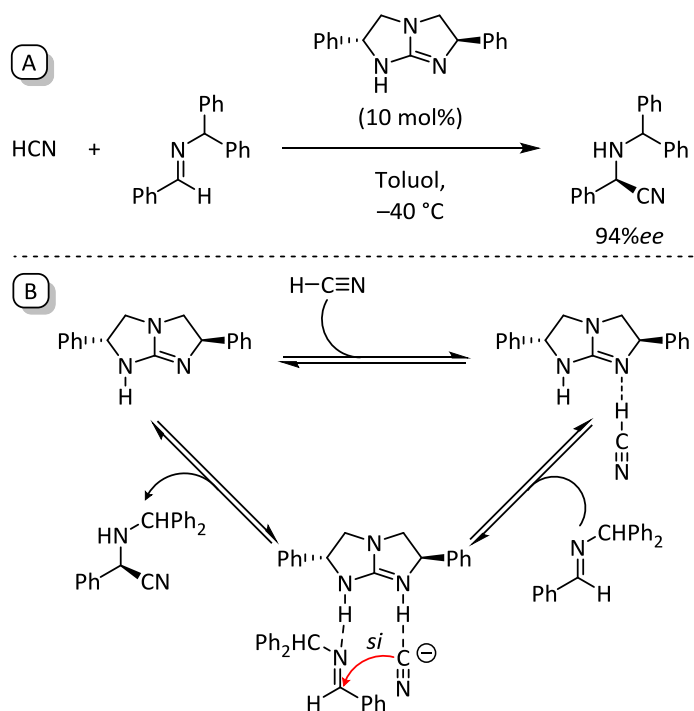


Abbildung 5: Guanidin-Derivate als Brønsted-Basen Katalysatoren.^[34]

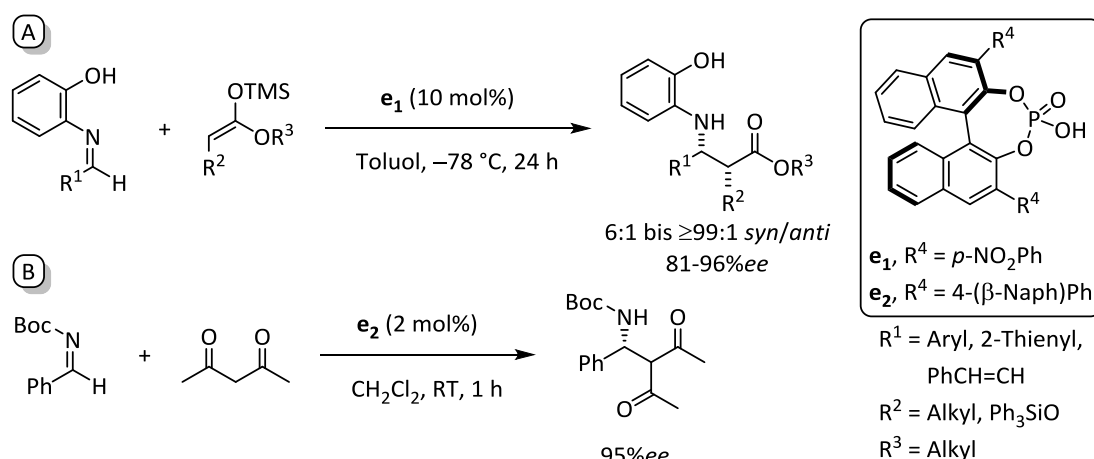
Nach den ersten Entdeckungen durch Chinchilla^[61] und Lipton^[62] auf diesem Gebiet entwickelte Corey Ende der 90er Jahre einen C_2 -symmetrischen chiralen Guanidin-Katalysator zur Anwendung in einer asymmetrischen Strecker Reaktion (Schema 20, A).^[18] Im vorgeschlagenen Katalysezyklus reagiert HCN formal mit der Brønsted-Basen-Einheit des Guanidin-Derivates, wodurch ein nukleophiler Angriff des Cyanids erfolgen kann (Schema 20, B). Im Gegensatz zu den bifunktionalen Katalysatoren sind die Guanidin-Derivate basisch genug um die Substrate ohne eine zweite Katalysator-Einheit zu aktivieren.



Schema 20: A. Beispiel einer asymmetrischen Strecker-Reaktion. B. Coreys vorgeschlagener Katalysezyklus.^[34]

2.1.4 Brønsted-Säuren Katalysatoren

Die chirale Brønsted-Säuren-Katalyse ist ein aufstrebendes Gebiet in der der Organokatalyse. Richtungsweisende Studien der Arbeitsgruppen von Akiyama^[25] und Terada^[63] zeigten erstmals chirale BINOL-Phosphorsäuren als leistungsstarke Brønsted-Säuren Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese. So gibt es inzwischen eine Vielfalt verschiedener Anwendungen, wie z. B. Mannich-artige Reaktionen, zahlreiche katalytische asymmetrische Transformationen mit Iminaktivierung, außerdem Friedel-Crafts-, Pictet-Spengler- und Strecker-Reaktionen, Cycloadditionen, Transferhydrierungen und reduktive Aminierungen. Chirale BINOL-Phosphorsäuren finden außerdem Anwendung in Multikomponenten- und Kaskadenreaktionen. So hat die Arbeitsgruppe von Akiyama unterschiedliche BINOL-Phosphorsäuren in einer indirekten Mannich-Reaktion untersucht, wobei die Reaktionszeit und Enantioselektivität stark von den Substituenten in 3- und 3'-Position abhängig sind. Die besten Ergebnisse konnten mit *para*-Nitrophenyl- (**e**₁) oder 4-(β -Naphthyl)phenylsubstituenten (**e**₂) erzielt werden. So legten die Arbeitsgruppe von Akiyama und Terada den Grundstein für das Konzept der elektrophilen Aktivierung von Iminen durch chirale Phosphorsäuren, so dass weitere asymmetrische Transformationen nach diesem Konzept entwickelt wurden.^[34]

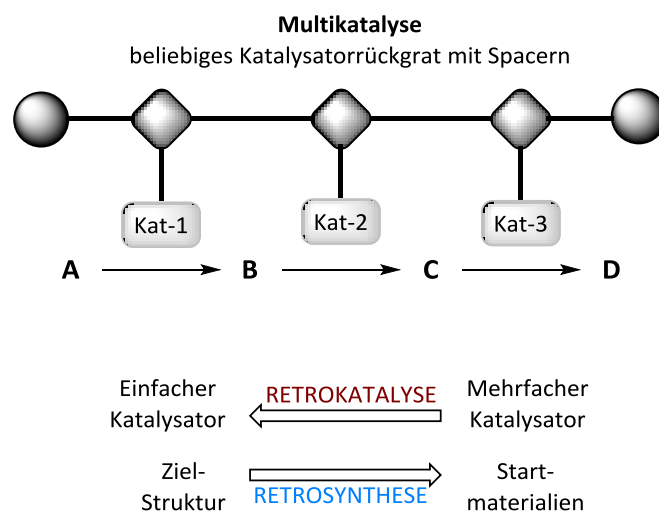


Schema 21: Mannich-Reaktionen von Aldiminen mit Silylketenacetalen bzw. Acetylacetone¹ unter Phosphorsäurekatalyse.^[34]

2.1.5 Multi- und Retrokatalyse^[4]

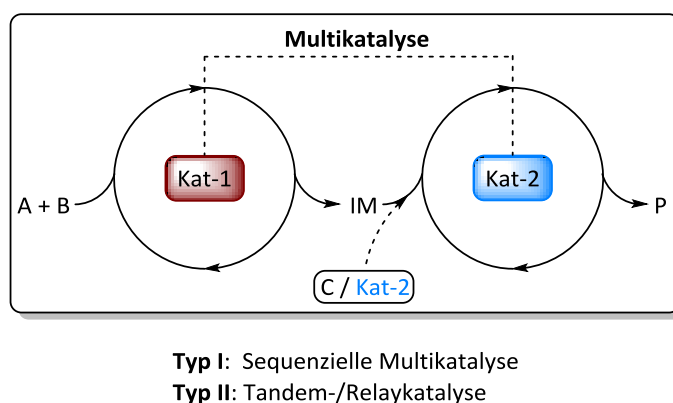
Ein weiterer bisher selten verwendeter Ansatz ist die Multikatalyse. Der Katalysator besitzt ein beliebiges Rückgrat, das aus voneinander unabhängigen reaktiven katalytischen Einheiten besteht, die durch angemessene Spacer räumlich voneinander getrennt sind (Schema 22). Das Design eines Multikatalysators gründet auf dem Konzept der Retrosynthese zum Aufbau komplexer Moleküle. Während die Zielverbindung in der Retrosynthese in Synthons und Transformationen zerlegt wird, gründet die Entwicklung eines Multikatalysators auf der sorgfältigen Auswahl verschiedener katalytischer Einheiten, die in einer Katalysatorstruktur kombiniert werden können. Folglich sollte ein solcher Multikatalysator dann in der Lage sein die Zielverbindung aus einfachen Startmaterialien in einer hoch chemoselektiven Eintopfreaktion herzustellen. So kann diese entgegengesetzte Strategie in Analogie zu dem Begriff der Retrosynthese als Retrokatalyse definiert werden.^[4]

¹ Bestimmung der Konfiguration des β-Aminoketon über Derivatisierung zum entsprechenden Boc-Phenylglycin.



Schema 22: Konzepte der Multikatalyse und Retrokatalyse.^[4]

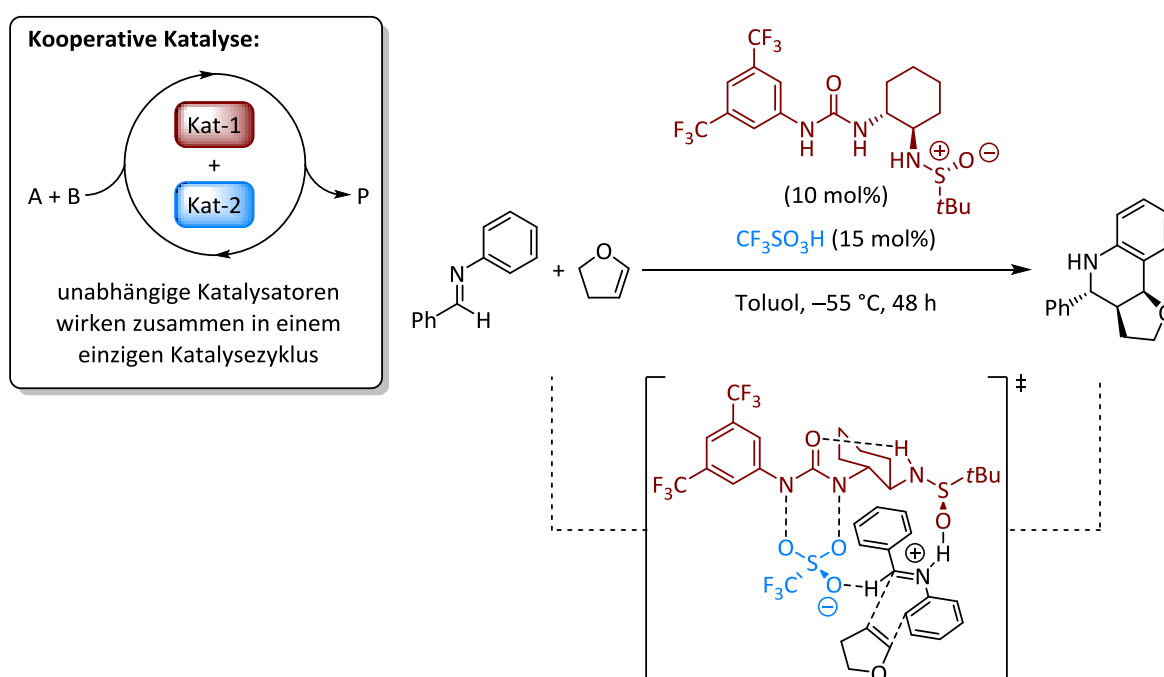
Die größte Herausforderung bei der Entwicklung eines Multikatalysators stellt die Kompatibilität der Reaktanden, Intermediate und der Katalysatoren während der ganzen Reaktionssequenz dar. Die Multikatalyse beschreibt ausschließlich die Kombination bestimmter Katalysatoren, die in aufeinanderfolgenden Reaktionen agieren, wobei die Startmaterialien A und B in einem ersten Katalysezyklus zum Intermediat IM abreagieren (Schema 23). Dieses setzt sich dann mit einem anderen Katalysator ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung oder Reinigung zum Produkt P um. Dabei können zwei Typen unterschieden werden. Bei der sequenziellen Variante werden nach der Vollendung des ersten Cyclus noch Reagenzien zugegeben oder die Reaktionsbedingungen geändert, während bei der Variante II keine Änderungen notwendig sind.



Schema 23: Mögliche Typen der Multikatalyse und schematische Darstellung der Katalysezyklen.^[4]

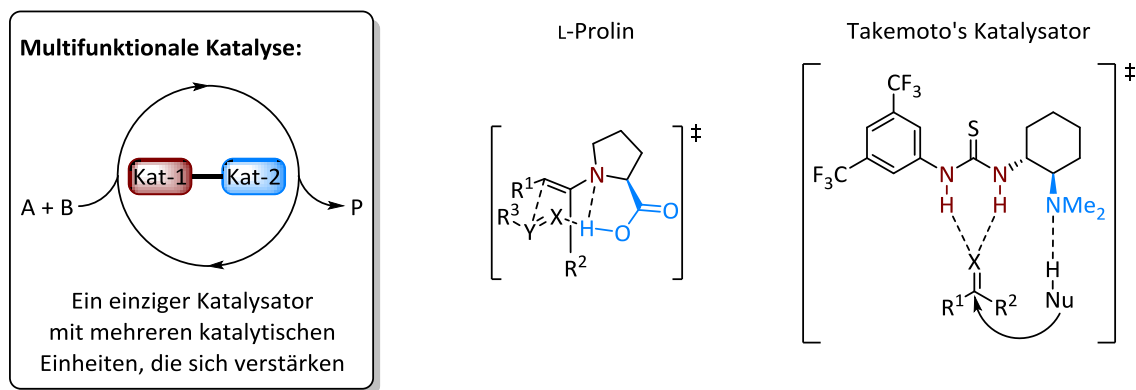
Um die Multikatalyse besser von den bekannten mehrstufigen Prozessen unterscheiden zu können, werden diese im Folgenden anhand einschlägiger Beispiele näher erläutert. Mehrstufige Prozesse, wie z. B. Domino-/Kaskaden- und Tandemreaktionen gewinnen, ebenso wie asymmetrische Mehrkomponentenreaktionen immer mehr an Bedeutung in der Organokatalyse. Sie erlauben die Synthese komplexer Moleküle in Eintopfreaktionen, von denen bereits viele

Beispiele bekannt und in denen mehrstufige Organokatalysatoren involviert sind. Diese lassen sich in kooperative (Schema 24), multifunktionale (Schema 25) und zweifache/synergistische Katalyse (Schema 26) einteilen. Zur Vereinfachung beschreiben die angegebenen katalytischen Cyclen eine allgemeingültige Reaktion von zwei Startmaterialien (A und B), die zum Produkt (P) reagieren. Wie durch das folgende Schema 24 deutlich wird, unterscheidet sich die Multikatalyse deutlich von der kooperativen Katalyse. Dabei führt nur die Kombination beider Katalysatoren in einem Katalysecyclus zum gewünschten Produkt P, wobei jeder Katalysator einzeln dafür nicht ausreicht. Das Konzept der kooperativen Katalyse wird hier am Beispiel einer cokatalysierten Povarov-Reaktion, einer formalen [4+2]-Cycloaddition von *N*-Aryliminen und elektronenreichen Olefinen, gezeigt (Schema 24).^[4,64]



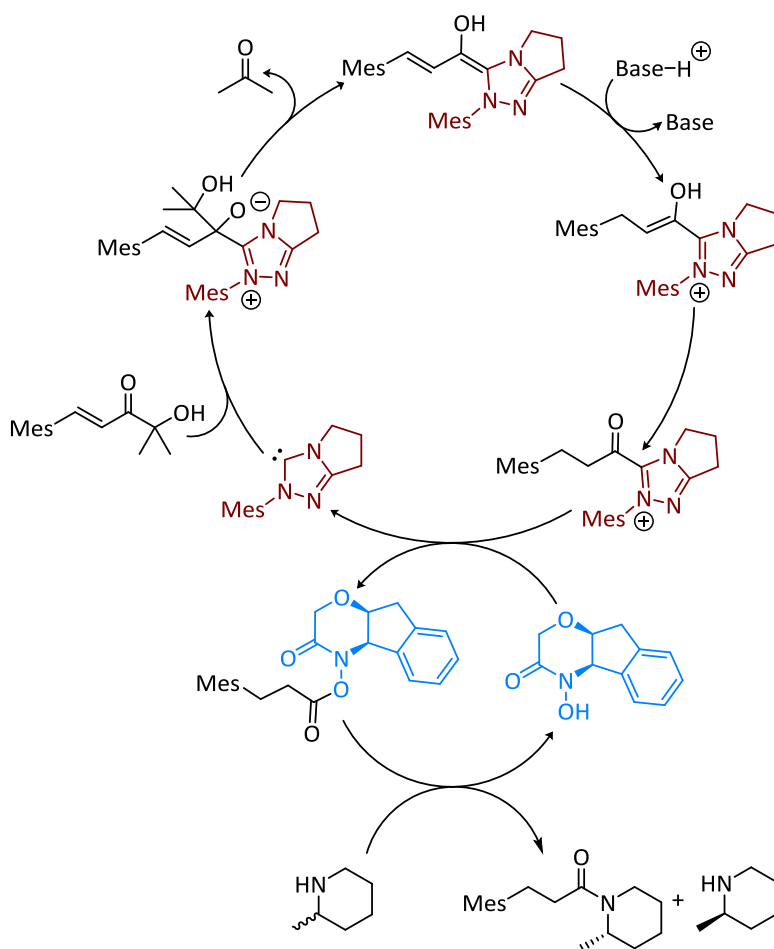
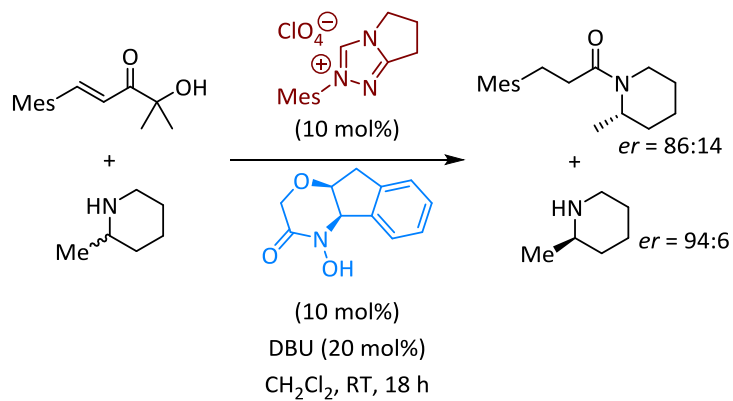
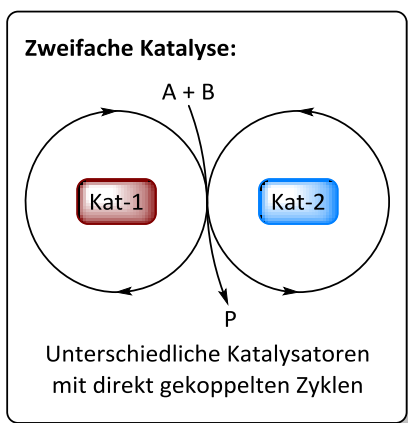
Schema 24: Konzept der kooperativen Katalyse mit der cokatalysierten asymmetrischen Povarov-Reaktion als Beispiel.^[4]

Bei der multifunktionalen Katalyse hängen beide katalytisch aktiven Zentren an dem gleichen Grundgerüst, verstärken sich gegenseitig und aktivieren unabhängig voneinander verschiedene Reaktionspartner (z. B. Elektrophil und Nukleophil). Diese Katalysatortypen sind mannigfaltig und reichen von einfachem L-Prolin über Cinchona-Alkaloiden bis zu den bereits erwähnten bifunktionalen (Thio-)Harnstoff-Derivaten von Takemoto (Schema 25).^[60] Die beiden gezeigten Beispiele sind unabhängig voneinander und verdeutlichen die beschriebene Vielfalt.



Schema 25: Konzept der multifunktionalen Katalyse mit Prolin und dem Takemoto-Katalysator als repräsentative Beispiele.^[4]

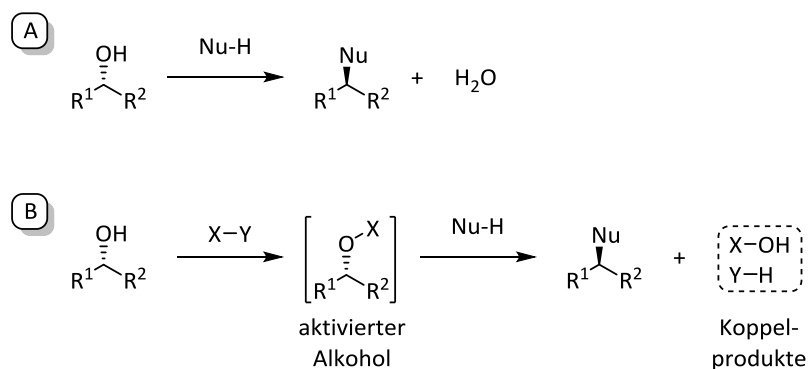
Ein weiteres Konzept, das von der Multikatalyse abgegrenzt werden muss, stellt die zweifache bzw. synergistische Katalyse dar, wobei diese in der Literatur manchmal fälschlicherweise als Multikatalyse beschrieben wird. Bei der dualen bzw. synergistischen Katalyse werden das Elektrophil und das Nukleophil gleichzeitig von unterschiedlichen Katalysatoren in direkt gekoppelten Katalysezyklen aktiviert, wodurch das Produkt P gebildet wird (Schema 26).



Schema 26: Konzept der zweifachen Katalyse am Beispiel der kinetischen Racematspaltung cyclischer Amine. Mes = Mesityl.^[4]

2.2 Nukleophile Substitutionsreaktionen

Bimolekulare nukleophile Substitutionsreaktionen an sp^3 -hybridisierten C-Atomen sind grundlegende Transformationen in der organischen Chemie. Insbesondere solche, die Alkohole durch stereochemische Walden-Umkehr in wichtige funktionelle Gruppen, wie z. B. Alkylhalogenide, Amine und Ether, überführen sind von besonderer Bedeutung für die organische Synthese.^[65] Dabei sind vor allem folgende Schlüsselmerkmale wichtig: (1) Inversion chiraler sekundärer Alkohole mit hoher Stereoselektivität, (2) außergewöhnlich breiter Anwendungsbereich, inklusive O-, N-, S- und C-Nukleophilen und einer großen Vielfalt an Alkoholen, (3) Toleranz einer großen Bandbreite verschiedener funktioneller Gruppen und (4) einfache Reaktionsführung.^[66] Die ideale S_N2 -Reaktion (Schema 27, A) würde durch direkte Substitution der Hydroxygruppe durch ein Nukleophil mittels Walden-Umkehr und unter Freisetzung von H_2O als einziges Koppelprodukt verlaufen. Da die OH-Gruppe jedoch eine sehr schlechte Abgangsgruppe ist, verlaufen diese Substitutionsreaktionen gewöhnlich über kovalente Alkoholaktivierung mit stöchiometrischen Reagenzien (Schema 27, B). Diese Aktivierung verläuft auf Kosten der Atomeffizienz, da dadurch zwei Koppelprodukte gebildet werden. Trotz der gegenwärtigen Tendenz, dass chemische Reaktionen möglichst nur die Mindestmenge an Ausgangsmaterialien benötigen und nur die Mindestmenge an Abfall entsteht, ist es überraschend, dass katalytische Prozesse in diesem Gebiet eher unterentwickelt sind.^[65]

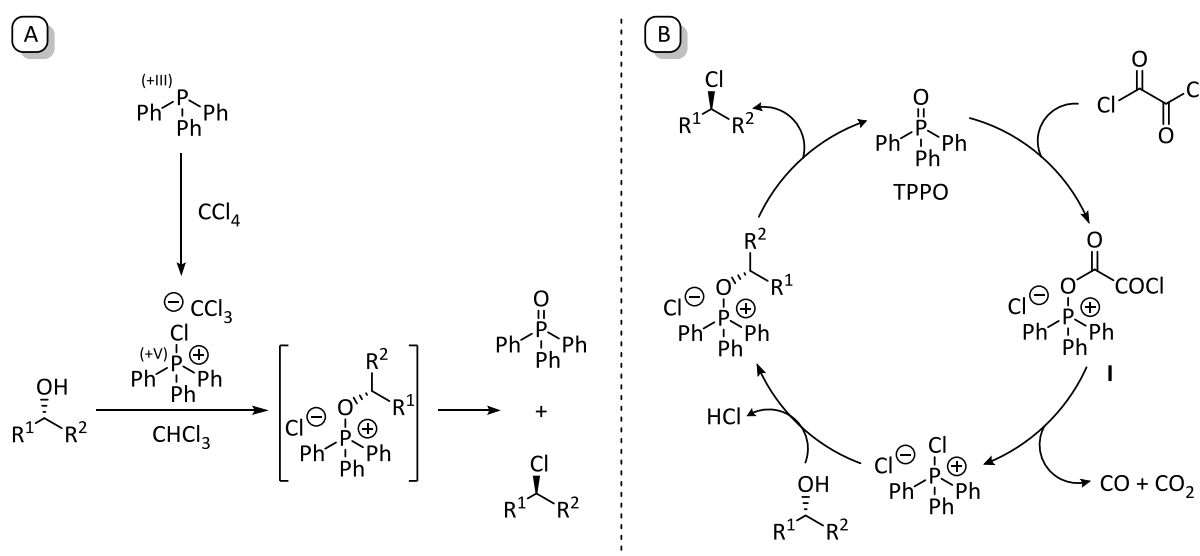


Schema 27: A. Die "ideale" S_N2 -Reaktion mit Alkoholen. B. Stöchiometrische Aktivierung von Alkoholen.

Zu den meistgenutzten Reagenzien zur stöchiometrischen Aktivierung von Alkoholen zählen *in situ* erzeugte Phosphor(V)-Reagenzien, wie beispielsweise das Protokoll von Downie, Holmes und Lee von 1966,^[67] welches heute besser als Appel-Reaktion bekannt ist. Ein weiteres Beispiel stellt die Mitsunobu-Reaktion dar, die in einer ursprünglichen Form von Mukaiyama beschrieben wurde.^[68]

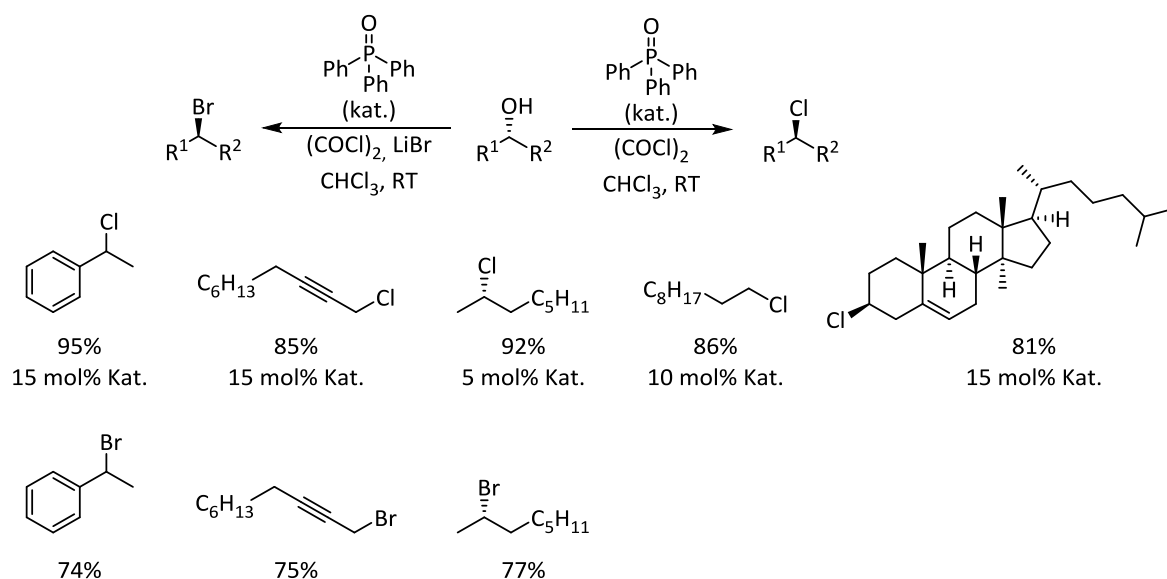
2.2.1 Katalytische Appel-Reaktionen

Die Arbeitsgruppe von Denton entwickelte 2010 die erste katalytische Appel-Reaktion, welche die Bildung eines Chlorphosphoniumsalz-Intermediates **I** ausgehend von Phosphinoxiden und Oxalylchlorid nutzt (Schema 28). Dabei entstehen lediglich HCl, CO und CO₂ als Koppelprodukte, wodurch die Atomökonomie der Transformationen im Vergleich zum ursprünglich entstehenden Phosphinoxid (und einem zweiten Koppelprodukt wie Chloroform) deutlich verbessert wird. Außerdem ist die Reaktion redox-neutral, da durchgängig eine Phosphor(V)-Verbindung vorliegt (Schema 28, B). Bei der klassischen Appel-Reaktion wird das Phosphoniumintermediat der Oxidationsstufe +V zunächst oxidativ aus einem Phosphin, der Oxidationsstufe +III, und CCl₄ erzeugt (Schema 28, A).^[46,65]



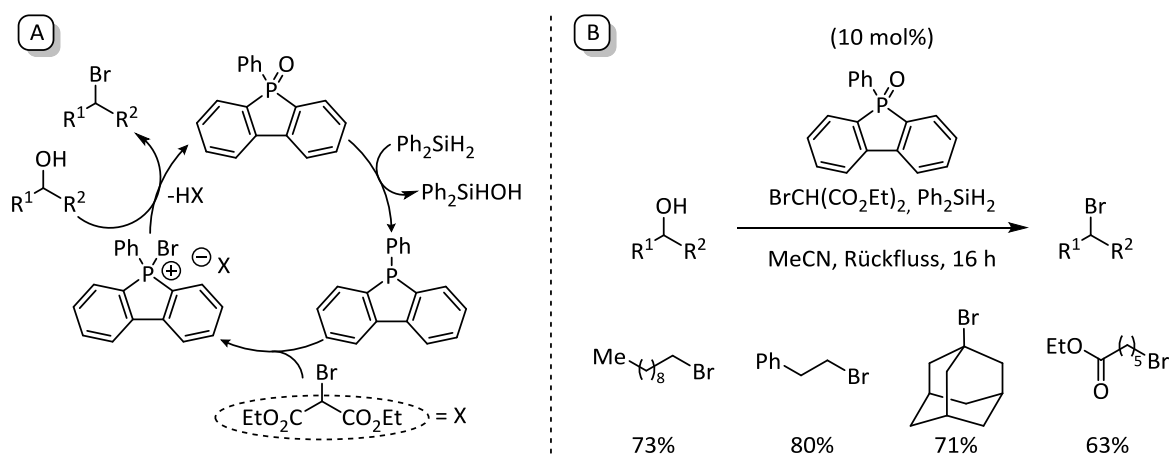
Schema 28: A. Stöchiometrische Appel-Reaktion. B. Dentons katalytische Appel-Reaktion.^[46]

Die Chlorierung verschiedener primärer und sekundärer Alkohole wurde mit der ersten katalytischen Appel-Dehydroxychlorierung realisiert (Schema 29). Darüber hinaus konnte diese Methode auf die Synthese von Alkylbromiden übertragen werden. Dabei wird Oxalylchlorid in Kombination mit LiBr verwendet, damit das Chlorphosphoniumsalz vom Bromid-Anion abgefangen wird.^[45] Auch dabei konnten verschiedene primäre und sekundäre Alkylbromide in guten Ausbeuten synthetisiert werden.



Schema 29: Auswahl des Substratspektrums der katalytischen Appel-Reaktion von Denton.^[69]

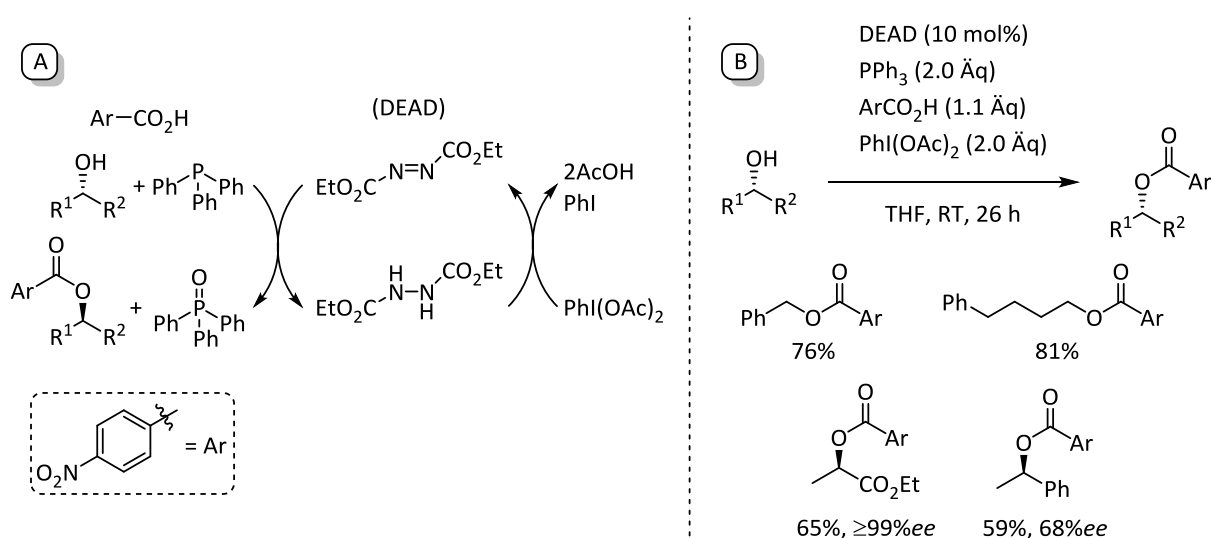
Eine weitere katalytische Appel-Reaktion wurde von Rutjes und van Delft veröffentlicht.^[70] Dabei handelt es sich um Bromierungsreaktionen, die durch Reduktion einer katalytischen Phosphor(V)-Spezies durch Diphenylsilan realisiert werden, wobei Diethylbrommalonat als Bromquelle dient (Schema 30, A). Außerdem konnte ein Substratspektrum abgedeckt werden, wobei auch sterisch anspruchsvolle Alkohole in guten Ausbeuten umgesetzt werden konnten (Schema 30, B). Die analogen Chlorierungen sind aufgrund des weniger aktiven Diethylchlormalonats deutlich langsamer.



Schema 30: A. Katalytische Appel-Reaktion nach Rutjes. B. Auswahl aus dem Substratspektrum.^[70]

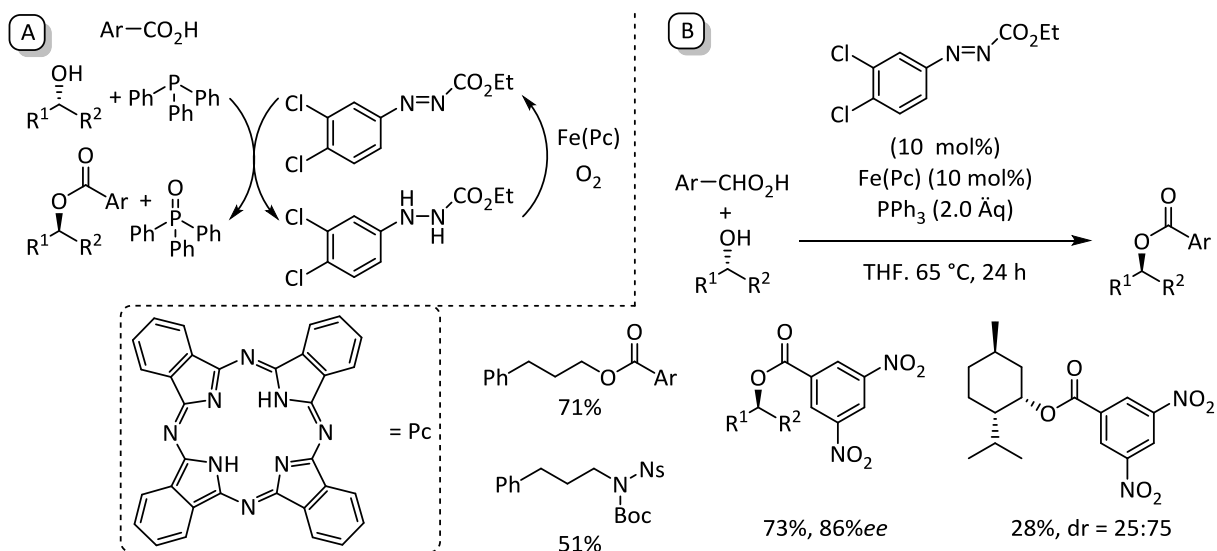
2.2.2 Katalytische Mitsunobu-Reaktionen

Die erste katalytische Mitsunobu-Reaktion hinsichtlich der Azodicarboxylat-Komponente wurde in der Gruppe von Toy^[71] entwickelt und basiert auf der Oxidation von Hydrazinen zu Azodicarboxylat-Verbindungen mittels hypervalenten Iodreagenzien (Schema 31, A).^[72] Das Substratspektrum umfasst primäre und sekundäre Alkohole, die hauptsächlich unter Inversion der Konfiguration gebildet wurden (Schema 31, B). In Bezug auf die Abfallmengen, die während der Reaktion entstehen, bleibt zwar das Triphenylphosphinoxid (TPPO), aber die eingesetzte Menge an Diethylazodicarboxylat (DEAD) kann deutlich verringert werden. Außerdem können die beiden Koppelprodukte (Iodbenzol und Essigsäure) besser vom Produkt abgetrennt werden als Dicarboxyhydrazinderivate.



Schema 31: Toys katalytische Mitsunobu-Reaktion hinsichtlich der Azodicarboxylat-Komponente.^[71]

Taniguchi veröffentlichte eine weitere katalytische Variante in Bezug auf die Azodicarboxylat-Verbindung mit Eisenphthalocyanin ($=Fe(Pc)$) als Cokatalysator zur Reoxidation in Kombination mit molekularem Luftsauerstoff (Schema 32, A).^[73] Dabei wurde DEAD durch ein Phenylazodicarboxylat ersetzt, dass leichter oxidiert werden kann. Auch hier wurden primäre und sekundäre Alkohole unter Inversion der absoluten Konfiguration umgesetzt. Außerdem können mit dieser Methode direkt C-N-Bindungen mit moderaten Ausbeuten geknüpft werden (Schema 32, B).



Schema 32: Taniguchi's katalytische Mitsunobu-Reaktion in Bezug auf das Azodicarboxylat. ^[73]

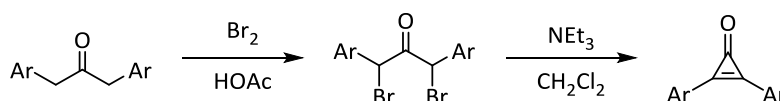
Außerdem hat die Gruppe von Aldrich eine Mitsunobu-Reaktion entwickelt, die katalytisch im Phosphorreagenz ist und diese dann mit dem Eisenphthalocyanin-Protokoll von Taniguchi ^[73] kombiniert um die erste vollständig katalytische Variante zu erarbeiten. ^[74] Dabei konnte die Gruppe von Taniguchi ein Jahr später nachweisen, dass bei dieser Methode der entsprechende Ester auch ohne die Hydrazinkomponente gebildet wird, was darauf hin deutet, dass es sich dabei nicht um eine Mitsunobu-Reaktion handelt. ^[75] Folglich wurde noch keine vollständig katalytische Mitsunobu-Reaktion entwickelt.

2.2.3 Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen

Cyclopropenone haben nützliche Eigenschaften für die Anwendung in der Katalyse. So können sie beispielsweise über einfache Synthesen in ein oder zwei Stufen aus kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen hergestellt und dadurch ihre sterischen und elektronischen Eigenschaften auf individuelle Problemstellungen abgestimmt werden. Ihre Reaktivität äußert sich in einem bemerkenswerten Dipolmoment und einer verhältnismäßig hohen Carbonylbasizität.^[29] Diese Polarisierung des Carbonyl-Atoms ist im Wesentlichen verantwortlich für die ungewöhnliche Nukleophilie des Sauerstoffs.^[76]

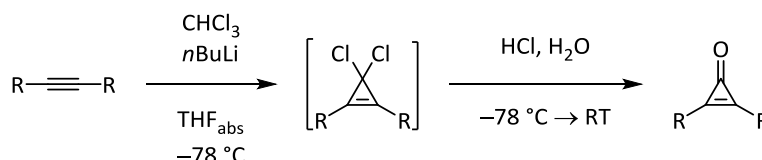
2.2.3.1 Synthese der Cyclopropenon-Derivate

Cyclopropenone wurden erstmalig von Breslow ausgehend von 1,3-Diarylpropanen in zwei Stufen über α - und α' -Bromierung, anschließender Cyclisierung und HBr-Eliminierung unter basischen Bedingungen synthetisiert. Dabei sind die Ausbeuten gerade für den zweiten Schritt in der Regel nur moderat. Diphenylcyclopropenon (DPCP) beispielsweise konnte laut diesem Literaturprotokoll in einer sehr moderaten Ausbeute von 44% hergestellt werden (Schema 33).^[77,78]



Schema 33: Synthese von Diarylcyclopropenonen nach Breslow.^[78]

Weiterhin beschreibt die Arbeitsgruppe von Gundersen eine Synthese von Dialkylcyclopropenonen ausgehend von Alkinen durch Cyclopropanierung mit Dichlorcarben, welches *in situ* aus Chloroform und *n*BuLi erzeugt wird.^[79] Dabei wird das zunächst gebildete geminale Dichlorocyclopropenon nicht isoliert, sondern in einem Schritt zu dem entsprechenden Cyclopropenon hydrolysiert.

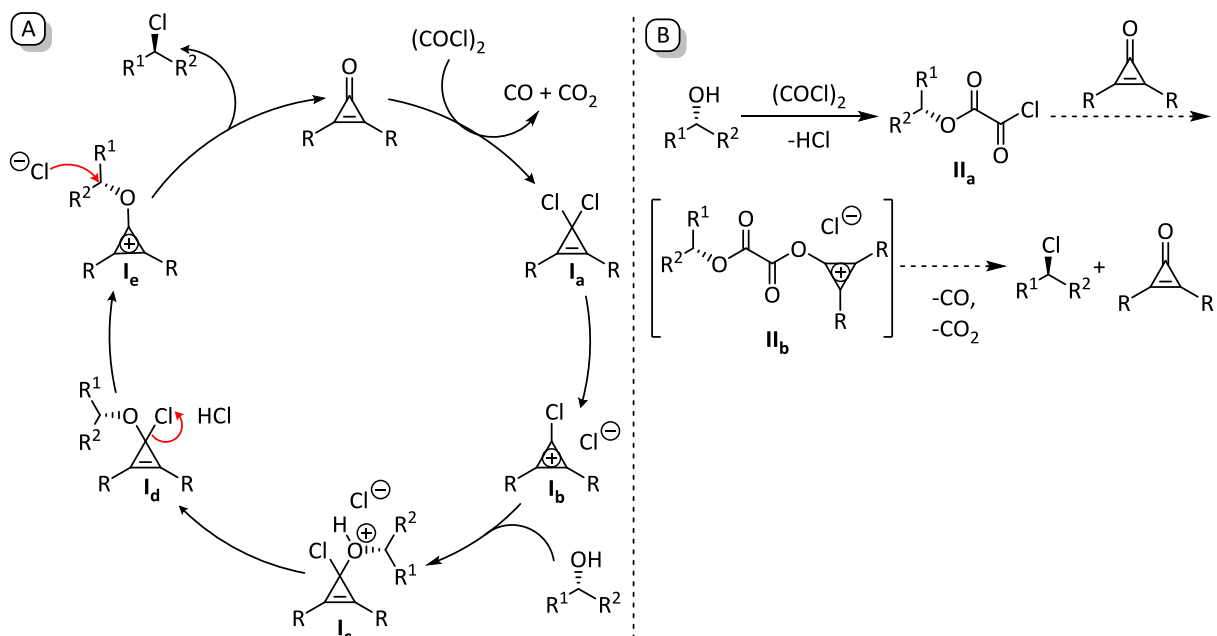


Schema 34: Synthese von Dialkylcyclopropenonen nach Gundersen.^[79]

2.2.3.2 mit Oxalylchlorid

Basierend auf dem Prinzip der Dehydroxychlorierungen von Alkoholen mit stöchiometrischen Mengen an Cyclopropeniumionen zu den entsprechenden Chloriden haben Lambert *et*

al. bereits eine Cyclopropenon-katalysierte nukleophile Substitution entwickelt.^[29] Dabei wurde folgender Katalysezyklus unter Aktivierung des Cyclopropenons durch Oxalylchlorid postuliert (Schema 35, A).



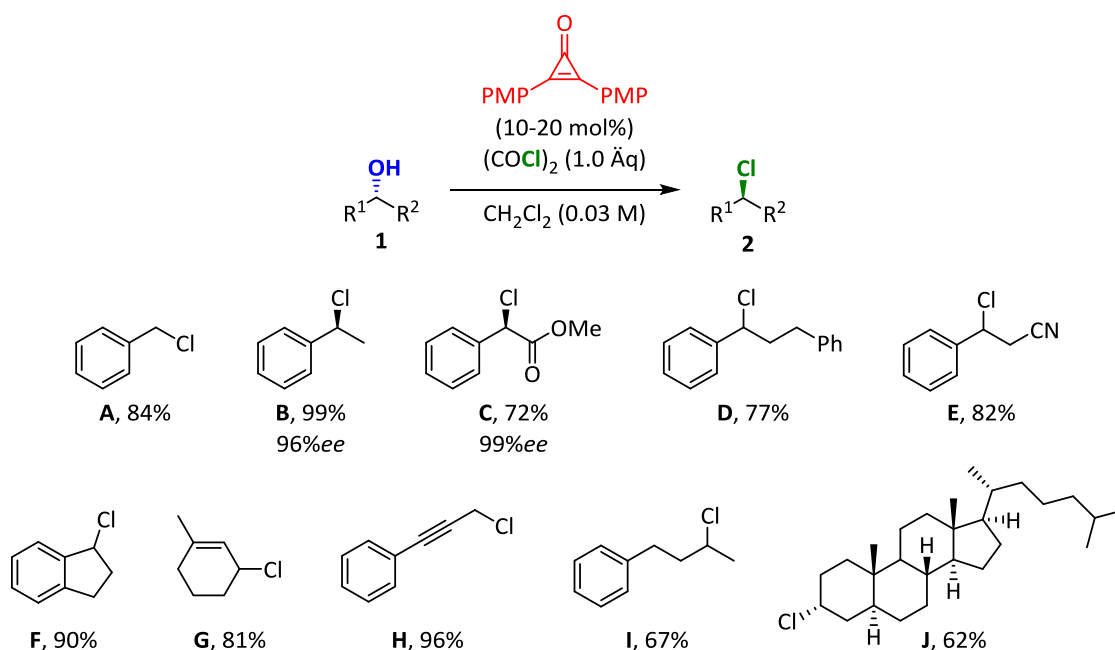
Schema 35: A. Postulierter Katalysezyklus zur Umsetzung von Alkoholen mit Cyclopropenonen unter Einsatz von Oxalylchlorid. B. Möglicher alternativer Mechanismus.^[29]

Zunächst reagiert der Katalysator mit Oxalylchlorid unter Freisetzung von CO und CO_2 zum 1,1-Dichlorcyclopropen I_a , welches durch Ionisation das geladene Cyclopropeniumchlorid-Salz I_b liefert. Dieses reagiert dann mit dem Alkoholsubstrat zu dem protonierten Cyclopropenylether I_c , der anschließend unter Eliminierung von HCl als Koppelprodukt zum neutralen Intermediat I_d abreagiert. Dieses reagiert dann unter Abspaltung eines Chlorid-Anions zum Schlüsselintermediat, dem Alkoxycyclopropeniumsalz I_e , das bereits über 1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte.^[76] Anschließend führt die nukleophile Substitution des Chlorids zum Produkt unter Regeneration des Katalysators. Außerdem wurde ein weiterer möglicher Reaktionsweg berücksichtigt (Schema 35, B), da das Chloroxalat II_a als Nebenprodukt während der Reaktion beobachtet wurde. Theoretisch könnte der nukleophile Angriff des Katalysators am Oxalat II_a zum Intermediat II_b führen, welches unter Zersetzung zu HCl , CO , CO_2 und dem Chlorid reagiert, wobei das Cyclopropenon wieder freigesetzt wird. Dieser Reaktionsweg konnte jedoch als Hauptreaktionsweg durch Kontrollexperimente ausgeschlossen werden.^[29]

Zunächst untersuchte Lambert und Mitarbeiter mittels einer Modellreaktion Cyclopropenone mit unterschiedlichen elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten hinsichtlich ihrer Aktivität. Dabei wurde 2,3-Bis-(*p*-methoxyphenyl)cyclopropenon als optimaler Katalysator identifiziert. Unter den optimierten Bedingungen wurden verschiedene benzyliche, allyliche und propargyliche Chloride synthetisiert (Schema 36, A-D). Unter Anpassung der Reaktionsbedingungen konnten auch β -Hydroxynitrile (E), α -Hydroxyester (C) und verschiedenen aliphati-

sche Alkohole, wie z.B. Cholestanol (J) zu den entsprechenden Chloriden umgesetzt werden. Bei enantiomerenangereicherten Substraten konnten Werte von $\geq 96\%ee$ erzielt werden.

Nachteile dieser Methode sind die hohe Verdünnung (0.03 M) in einem halogenierten Lösungsmittel (CH_2Cl_2 oder PhCF_3), hohe Katalysatorladungen (10-20 mol%) und die langsame Zugabe des Chlorierungsmittels (Oxalylchlorid) mittels Dosierpumpe. Außerdem wird HCl als Koppelprodukt gebildet, was möglicherweise das Fehlen von Substraten mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen erklärt.

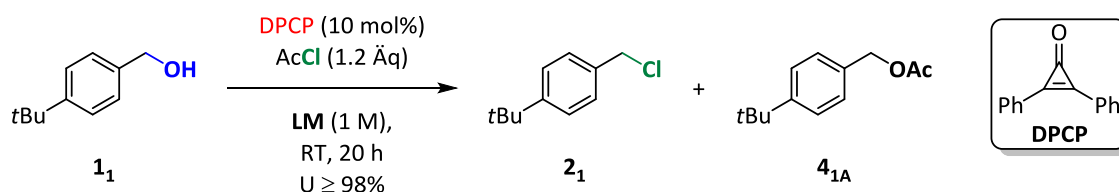


Schema 36: Optimierte Reaktionsbedingungen und Auswahl des Substratspektrums.^[29]

2.2.3.3 mit Carbonsäurechloriden^[80]

Durch die Verwendung von Carbonsäurechloriden (AcCl , BzCl) in Cyclopropenon-katalysierten Dehydroxychlorierungen entstehen nur Essig- bzw. Benzoesäure als Koppelprodukte. Diese sind im Gegensatz zu HCl nur schwach sauer, so dass auch Umsetzungen von Alkoholen mit säurelabilen Funktionalitäten möglich scheinen. Im Zuge ihrer Bachelorarbeit hat Julia Dräger bereits Vorarbeiten und Optimierungen auf diesem Gebiet durchgeführt.^[80] Zunächst wurden verschiedene Lösungsmittel mit 4-*tert*-Butylbenzylalkohol als Modells substrat getestet (Tabelle 1). Dabei lieferten MTBE und EtOAc im Hinblick auf Chemoselektivität zwischen dem gewünschten Chlorid **2** und dem Acetat **4_{1a}** als Nebenprodukt die besten Ergebnisse (**2**/**4_{1a}** = 87:13, Einträge 1 und 2). In Aceton und Dioxan wurden unwesentlich schlechtere Verhältnisse erzielt (Einträge 3 und 4), während MeCN, CH_2Cl_2 und Toluol nur noch moderate Verhältnisse lieferten ($\leq 68:32$, Einträge 5-7). Folglich wurde MTBE als optimales Lösungsmittel identifiziert.

Tabelle 1: Lösungsmittelscreening zur Chlorierung des Modellsubstrats **1₁**.

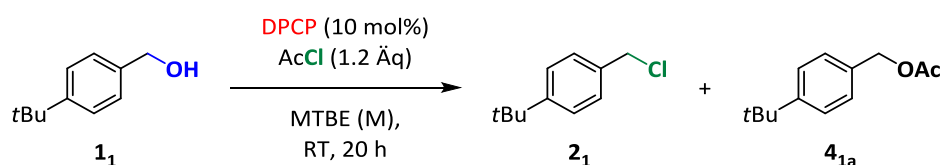


Eintrag	LM	Verhältnis ^b 2₁ / 4_{1a}	A [%] ^a 2₁
1	MTBE	87:13	56
2	EtOAc	87:13	59
3	Aceton	83:17	63
4	Dioxan	74:26	58
5	MeCN	68:32	55
6	CH ₂ Cl ₂	66:34	48
7	Toluol	63:37	50

a. Ausbeute wurde mittels internem Standard (Dodekan) aus dem ¹H-NMR des Rohproduktes ermittelt; b. Umsatz und Verhältnisse **2₁**/**4_{1a}** wurden dem ¹H-NMR Spektrum des Rohproduktes entnommen.

Weiterhin wurde die Substratkonzentration des Alkohols **1₁** in MTBE als Lösungsmittel optimiert (Tabelle 2). Dabei lieferten Konzentrationen von 1 M und 2 M ähnlich gute Ergebnisse (Einträge 2 und 3). Sowohl eine höhere Konzentration von 4 M, als auch größere Verdünnungen von 0.5 M bzw. 0.25 M lieferten schlechtere Verhältnisse von Chlorid zu Ester (**2₁**/**4_{1a}** ≤ 82:18). Folglich wurde eine Verdünnung von 1 oder 2 M der Substratalkohole in MTBE als optimale Konzentration zur Synthese der Chloride in dieser Arbeit gewählt.

Tabelle 2: Optimierung der Substratkonzentration **1₁** in MTBE.

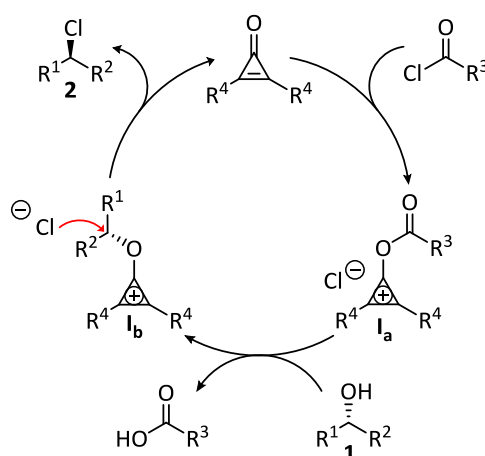


Eintrag	[1₁] (M)	Verhältnis ^b 2₁ / 4_{1a}	A [%] ^a 2₁
1	4	77:23	81
2	2	84:16	53
3	1	87:13	59
4	0.5	82:18	64
5	0.25	76:24	51

a. Ausbeute wurde mittels internem Standard (Dodekan) aus dem ¹H-NMR des Rohproduktes ermittelt; b. Umsatz und Verhältnisse **2₁**/**4_{1a}** wurden dem ¹H-NMR Spektrum des Rohproduktes entnommen.

Weitere Optimierungen von 1-Dodecanol und 4-*tert*-Butylbenzylalkohol mit AcCl bzw. BzCl deuteten darauf hin, dass reaktivere benzyliche Alkohole auch mit AcCl gute Chemoselektivität

ten lieferten, während bei aliphatischen Substraten der Einsatz von BzCl nötig ist. Bei der Verwendung von AcCl in Kombination mit aliphatischen Alkoholen wurde das entsprechende Acetat als Hauptprodukt neben dem gewünschten Chlorid beobachtet. Außerdem wurde in Analogie zu den Literaturvorschriften von Lambert^[29] die langsame Zugabe des Chlorierungsreagenzes mittels Spritzenpumpe untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die langsame Zugabe keine signifikante Verbesserung im Verhältnis zwischen Chlorid und Ester lieferte. Folglich ist die neu entwickelte Methode präparativ einfacher, da die Zugabe des Chlorierungsreagenzes ohne Dosierpumpe erfolgen kann. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Zugabe des Chlorierungsmittels bei tieferen Temperaturen (0 °C) zu schlechteren Ergebnissen führte, wobei die Zugabe bei erhöhten Temperaturen von 40 °C bzw. 60 °C annähernd gleiche Ergebnisse lieferte. Weiterhin wurde folgender Katalysezyklus in Analogie zu den Cyclopropon-vermittelten Dehydroxychlorierungen von Lambert^[29] und Vorarbeiten von Huy^[2,3] postuliert (Schema 37).

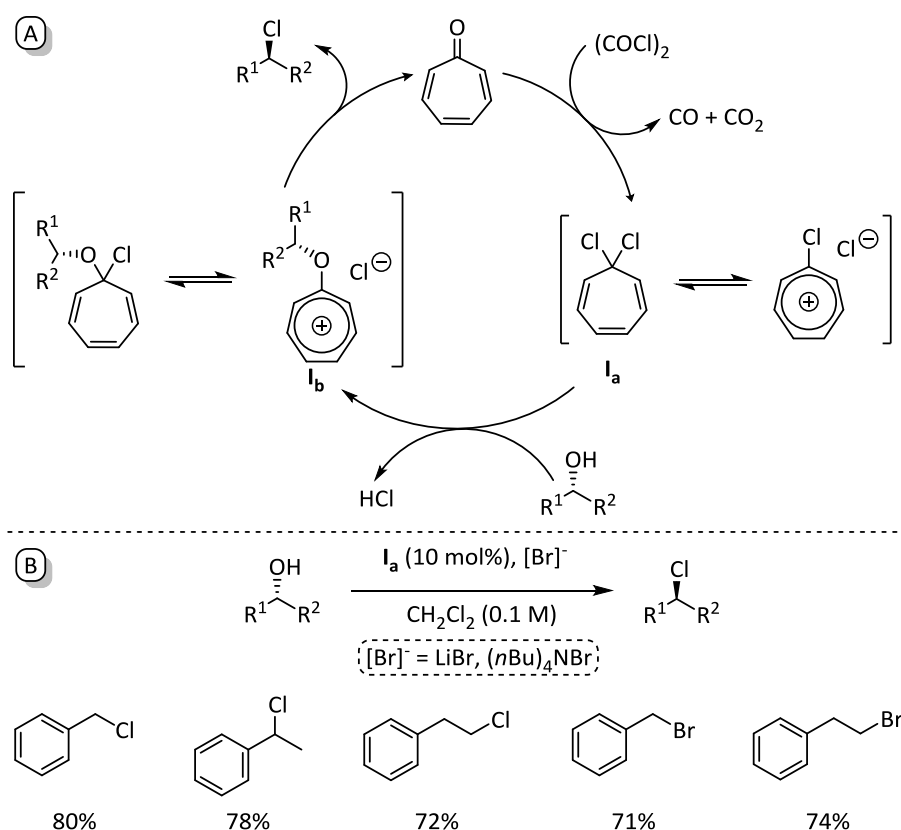


Schema 37: Von Dräger und Huy postulierter Katalysezyklus.

Es wird vermutet, dass das Cycloproponon zunächst mit AcCl bzw. BzCl zu dem geladenen Intermediat **I_a** reagiert. Anschließend reagiert der Alkohol **1** mit dem Intermediat **I_a** unter Freisetzung der entsprechenden Carbonsäure zum Intermediat **I_b**, wodurch die Hydroxygruppe in eine besser Abgangsgruppe überführt wird. Schließlich greift das freie Chlorid durch eine nukleophile Substitution am Intermediat **I_b** an. In diesem Schritt wird der Katalysator regeneriert und das Produkt **2** gebildet.

2.2.4 Tropon-Katalyse

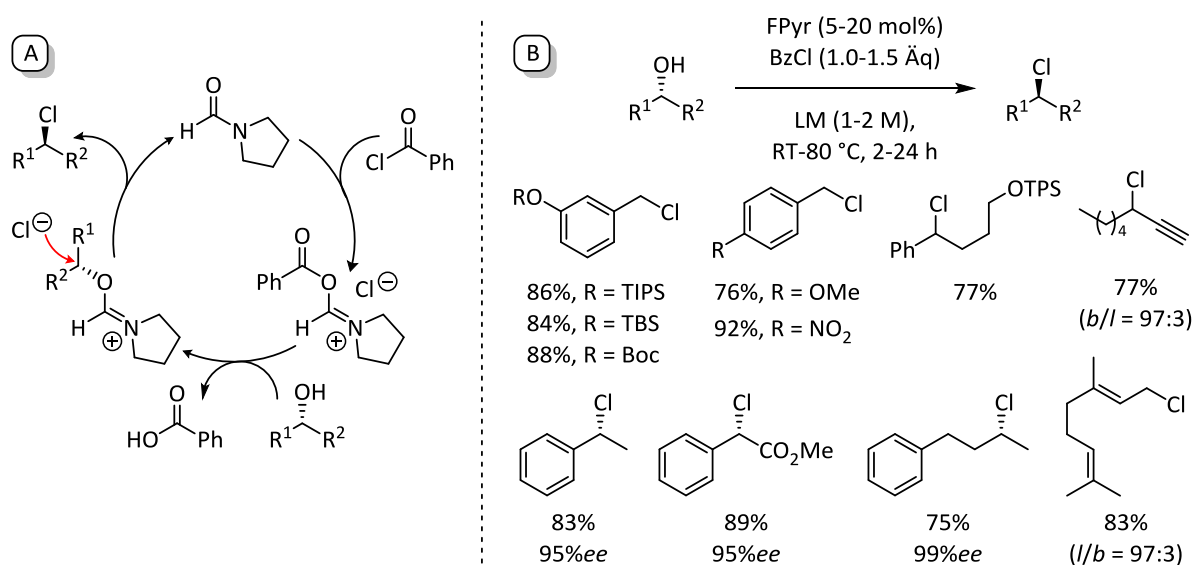
Eine weitere Methode zur nukleophilen Substitution von Alkoholen unter Inversion lieferte die Gruppe von Nguyen mit der Verwendung von aromatischem Tropon als Lewis-Basen Katalysator (Schema 38).^[81,82] Dieses dient als Precursor für ein durch Aromatizität stabilisiertes Cycloheptatrienylkation, genau wie das Trityl- oder Cyclopropeniumion, das aufgrund der verminderten Ringspannung stabiler ist. Die eigentliche katalytische Spezies ist das 1,1-Dichlorcycloheptatrien **I_a**, das zunächst *in situ* aus Tropon und Oxalylchlorid generiert wird. Die aktive Spezies **I_a** kann unter Schutzgas über mehrere Wochen ohne signifikante Zersetzung gelagert werden kann. Bei der Verwendung von stöchiometrischen Mengen Tropon zur Synthese verschiedener Chloride und Bromide wurde beobachtet, dass dieses nahezu vollständig reiso-liert werden konnte. Daher führt die Gruppe von Ngyuen Experimente mit katalytischen Men-gen Tropon durch. So gelang die katalytische Halogenierung verschiedener primärer und se-kundärer Alkohole in guten Ausbeuten.^[81]



Schema 38: A. Tropon-katalysierte nukleophile Substitutionen nach Nguyen.
B. Substratspektrum.^[81]

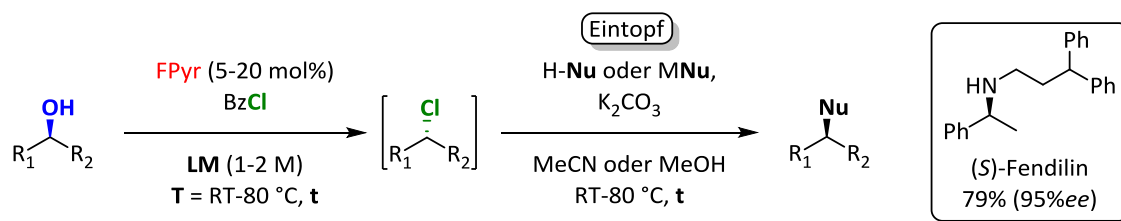
2.2.5 Formamid-katalysierte Dehydroxychlorierungen mit BzCl und TCT

Eine weitere Variante lieferte die Gruppe von Huy, die Formamide als Lewis-Basen-Katalysatoren mit BzCl als Chlorierungsmittel einsetzt.^[2] Dabei wird zwar eine leicht schlechtere Atomökonomie als mit den üblichen Reagenzien (SOCl_2 oder $(\text{COCl})_2$) beobachtet, aber als Koppelprodukt entsteht lediglich die schwach saure Benzoesäure. Dadurch kann eine verbesserte Toleranz funktioneller Gruppen und eine bessere Selektivität erzielt werden, da die Bildung von HCl in stöchiometrischen Mengen vermieden wird. Nach anfänglichen Optimierungen mit 10 mol% DMF und BzCl zeigte sich, dass *N*-Formylpyrrolidin (FPyr) als Katalysator noch effizienter hinsichtlich Ausbeute und kürzerer Reaktionsdauer ist. Folglich konnten verschiedene primäre, sekundäre, tertiäre, allylische, benzyllische, propargylische und aliphatische Alkohole in die entsprechenden Chloride überführt werden. Dabei muss beachtet werden, dass aliphatische Alkohole höhere Reaktionstemperaturen von 80 °C benötigen. Die Umsetzung enantiomerenreiner sekundärer Alkohole verläuft dabei unter Walden-Umkehr mit sehr gutem Transfer der stereochemischen Information.



Schema 39: A. Postulierter Reaktionsmechanismus. B. Auswahl des Substratspektrums von Huy *et al.*^[2]

Eine weitere Einsatzmöglichkeit liefert die Umsetzung der gebildeten Chloride mit verschiedenen Nukleophilen in einer Eintopfreaktion. Dazu muss die Reaktionslösung lediglich verdünnt, mit K_2CO_3 und dem gewünschten Nukleophil versetzt werden. Das zuvor gebildete Chlorid kann unter Inversion mit einer Vielzahl von *N*-, *O*-, *S*- oder *C*-Nukleophilen zu Aminen, Aziden, Ethern, Sulfiden oder Nitrilen reagieren. Dabei konnte anhand des Wirkstoffs (*S*)-Fendilin gezeigt werden, dass die Umsetzung ausgehend vom Alkohol (99%ee) unter Retention (zweifache Inversion) mit sehr guter Stereoselektivität (95%ee) verläuft.^[2]



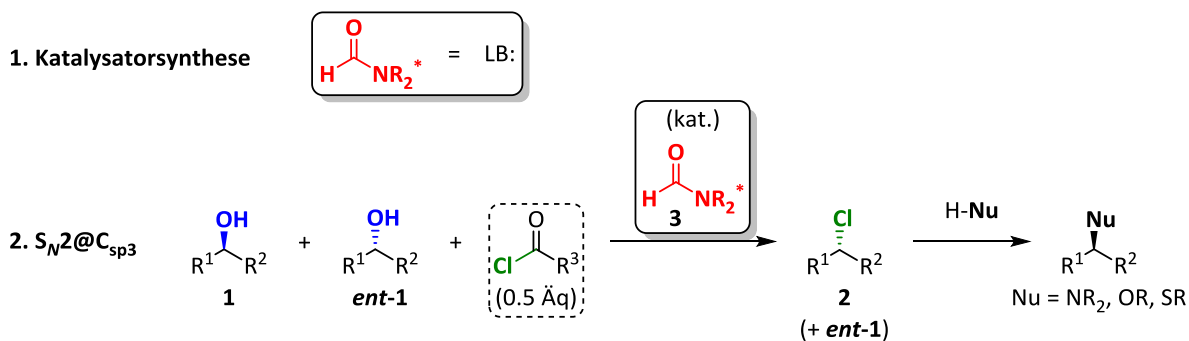
Schema 40: Chlorierung und Substitution im Eintopf mit (*S*)-Fendilin als Beispiel.^[2]

Weiterhin konnte Trichlortriazin (TCT) als günstiges Chlorierungsmittel in Kombination mit FPyr als Katalysator in substöchiometrischen Mengen (34-40 mol%) eingesetzt werden. Dabei wird lediglich schwach saure Cyanursäure als Koppelprodukt gebildet.^[3] Bisher konnte keine Methode entwickelt werden, die aliphatische Carbonsäurechloride wie z.B. Acetyl- oder Pivaloylchlorid als Reagenz einsetzt. Dies würde zu einer deutlichen Verbesserung der Atomeffizienz im Vergleich zu $BzCl$, aber auch herkömmlichen Reagenzien wie $SOCl_2$, $(COCl)_2$ und sogar Phosgen ($COCl_2$) führen.

3 Aufgabenstellung

3.1 Chirale Formamide als Lewis-Basen Katalysatoren

Bisher wurden noch keine enantioselektiven und gleichzeitig katalytischen S_N2 -Reaktionen zur asymmetrischen Umsetzung von Alkoholen **1** zu Alkylchloriden **2** in der Literatur beschrieben. Daher sollten im Zuge dieser Arbeit zunächst neue chirale Formamide als chirale Lewis-Basen synthetisiert und charakterisiert werden. Damit sollten katalytische kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole **1** mit chiralen Formamiden **3** als Lewis-Basen Katalysatoren als erste enantioselektive und katalytische S_N2 -Reaktion an einem sp^3 -hybridisierten C-Atom entwickelt werden, wobei insbesondere Carbonsäurechloride als Reagenzien dienen sollten. Die nicht asymmetrische Umsetzung $1 \rightarrow 2$ wurde bereits im Vorfeld von Peter Huy mit achiralen Formamiden als Katalysatoren untersucht (Schema 40).^[83]

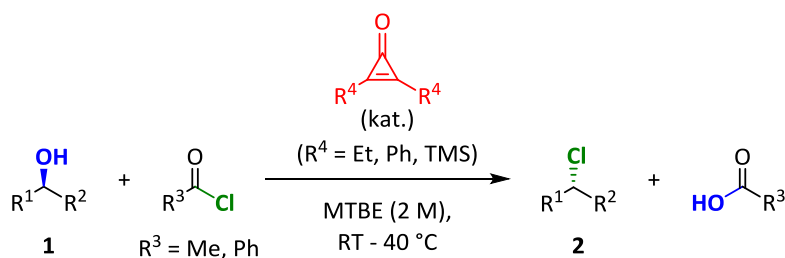


Schema 41: Synthese von Formamiden und enantioselektive katalytische Racematspaltung.

Anschließend könnten durch nukleophile Substitutionsreaktionen mit Thiolen, Aminen und Alkoholen verschiedene funktionelle Gruppen eingeführt werden, die zu pharmakologisch interessanten Zielstrukturen führen. Die Umsetzung von Chloriden **2** mit unterschiedlichen Nukleophilen wurde ebenfalls bereits von Peter Huy untersucht.^[2,3]

3.2 Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung Cyclopropenon-katalysierter Dehydroxychlorierungen von Alkoholen **1** mittels Carbonsäurechloriden als Chlorierungsreagenzien. Julia Dräger konnte in ihrer Bachelorarbeit bereits zeigen, dass Cyclopropeniumderivate aktivere Katalysatoren als Formamide für die Chlorierung von Alkoholen sind (Kapitel 2.2.3.3).^[80] Zunächst sollte (1) die von Gundersen^[79] beschriebene Synthese von Diethylcyclopropenon (DECP) optimiert werden, um einen besseren synthetischen Zugang in einem größeren Reaktionsmaßstab zu gewährleisten. Weiterhin sollten (2) die Cyclopropenon-Derivate auf ihre Reaktivität in Bezug auf verschiedene benzyllische, allylische und aliphatische Substratalkohole, sowie den Einsatz von AcCl bzw. BzCl als Chlorierungsmittel getestet werden. Dadurch sollte (3) ein geeignetes Substratspektrum, insbesondere hinsichtlich der funktionellen Gruppentoleranz, der Stereoselektivität bei enantiomerenangereicherten Substraten und der Regioselektivität bei isomerisierungsempfindlichen allylischen Substraten, evaluiert werden.



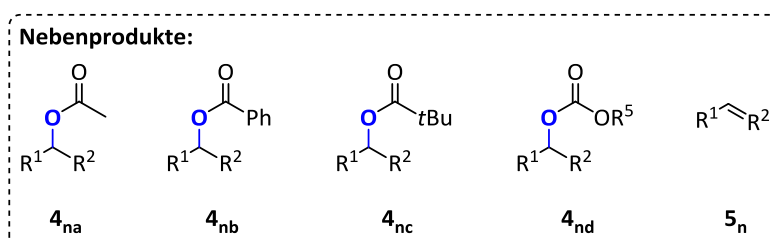
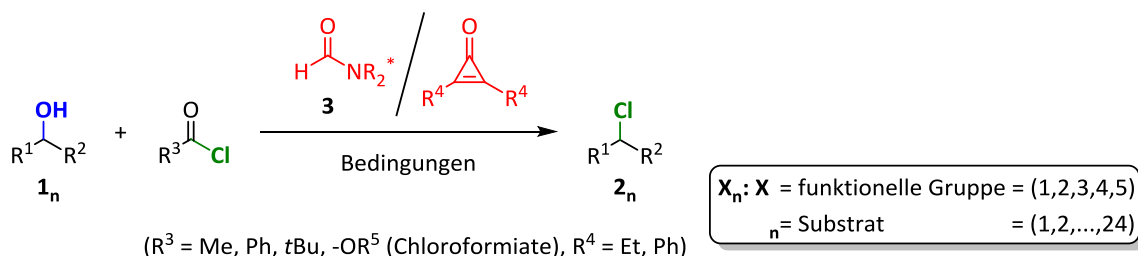
Schema 42: Allgemeine Reaktionsbedingungen zur Cyclopropenon-katalysierten Dehydroxychlorierung.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Formamide als Lewis-Basen-Katalysatoren

4.1.1 Modellreaktionen, Standardbedingungen und Allgemeines

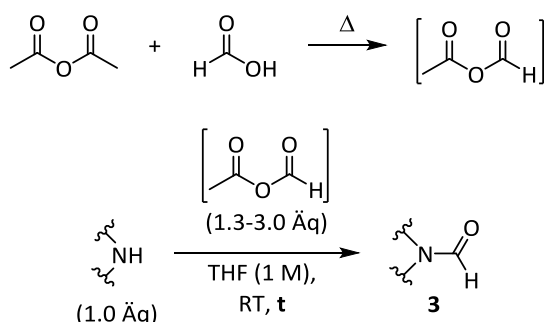
Die Arbeit beschäftigt sich mit Umsetzungen von Alkoholen **1** zu Alkylchloriden **2** unter Einsatz verschiedener Chlorierungsreagenzien (AcCl, BzCl, ROCOCl) in Gegenwart von Formamiden **3** oder Diethylcyclopropenon (DECP) bzw. Diphenylcyclopropenon (DPCP) als Katalysatoren. Zum besseren Verständnis wurde eine systematische Nummerierung für die Dehydroxychlorierungsprodukte und die Katalysatoren eingeführt (Schema 43). Die Nummer **X** einer Verbindung beschreibt die wesentliche funktionelle Gruppe. So steht die **1** für Alkohole und die **2** für die entsprechenden Chloride. Die Nummer **4** wird in Acetat (**4_a**), Benzoat (**4_b**), Pivaloat (**4_c**) und Carbonat (**4_d**) unterteilt. Olefine, die durch Eliminierung von H₂O als Nebenreaktion aus dem Chlorid **2** entstanden sind, werden die Nummer **5** zugeordnet. Die erste Stelle des Index **n** (= 1,2,3,..) beschreibt das Substrat in Reihenfolge der Erwähnung. So würde 4-*tert*-Butylbenzylacetat z. B. die Nummer **4_{1a}** tragen, während 1-Phenylethylbenzoat **4_{2b}** zugeordnet wird. Die Nummerierung während der Synthese der Katalysatoren und Substrate verläuft ab **6** fortlaufend.



Schema 43: Chlorierung von Alkoholen **1_n**.

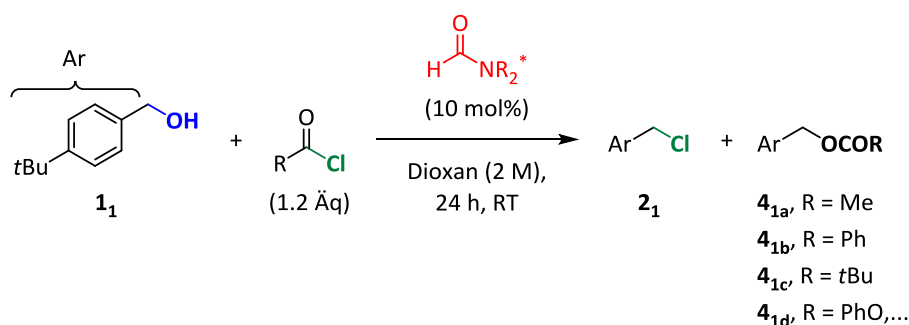
Eine entscheidende Reaktion in der Synthese der Formamid-Katalysatoren stellte die Umsetzung eines freien Amins mit einem Formylierungsreagenz dar. Dazu wurde gemischtes Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (AcOCHO) eingesetzt, das aus Ac₂O und HCOOH unter Reaktionsverfolgung mittels ¹H-NMR synthetisiert wurde (Schema 44). Der Vorteil in der Verwendung

dieses Anhydrids besteht darin, dass es wesentlich stabiler als andere Formylierungsreagenzien (Formylfluorid, Ameisensäureanhydrid) ist und Koppelprodukte einfach abzutrennen sind.^[84–86]



Schema 44: Synthese des Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrids (AcOCHO) als Formylierungsreagenz (Äq beziehen sich auf das zu formylierende Amin).

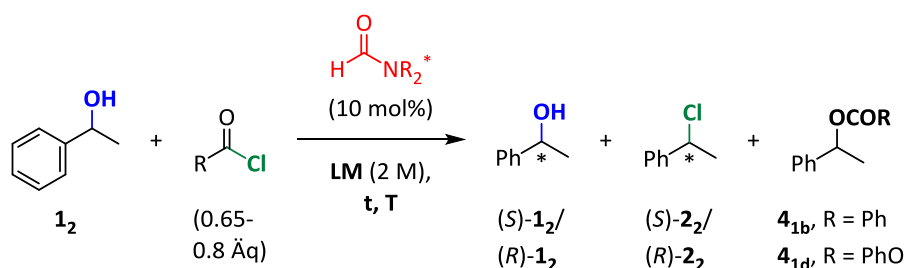
Um die Aktivität von Katalysatoren oder die Eignung von Chlorierungsreagenzien zu testen, wurde der primäre Alkohol 4-*tert*-Butylbenzylalkohol (**1**₁) verwendet. Dieser ist als Modellsubstrat sinnvoll, da die CH₂-Gruppe ein charakteristisches Singulett im ¹H-NMR zur Bestimmung von Ausbeuten und Verhältnissen bildet. Außerdem ist er im Vergleich zu aliphatischen Alkoholen reaktiver und aufgrund der *t*Bu-Gruppe weniger flüchtig als ähnliche Substrate und dadurch sind reproduzierbarere Ergebnisse möglich. Zur Testung wurde **1**₁ nach **AAV I** (Kapitel 6.2) in Dioxan (2 M) in Gegenwart von 10 mol% eines Katalysators für 24 h bei RT mit 1.2 Äq eines Chlorierungsmittels umgesetzt (Schema 45). Anschließend wurde nach Aufarbeitung der Reaktion anhand des ¹H-NMRs des Rohproduktes der Umsatz und die Verhältnisse des Chlorids **2**₁ zu den entstehenden Nebenprodukten, z. B. Benzoat **4**_{1b}, bestimmt, welche ein Maß für die Chemoselektivität darstellen. Weiterhin wurde mit Hilfe eines internen NMR-Standards die Ausbeuten des verbleibenden Startmaterials, der (Neben-)Produkte, des verbleibenden Katalysators und des Chlorierungsreagenzes bestimmt, um dadurch genauere Rückschlüsse über den Reaktionsverlauf ziehen zu können.



Schema 45: Modellreaktion zur Aktivitätstestung mit 4-*tert*-Butylbenzylalkohol.

Zur Validierung der unterschiedlichen Katalysatoren und Chlorierungsreagenzien in Racematspaltungen wurde sekundärer 1-Phenylethylalkohol (**1**₂) als Standardsubstrat gewählt. Als benzylicher Alkohol ist **1**₂ reaktiver als aliphatische Alkohole. Die deutlich erhöhten Reaktions-

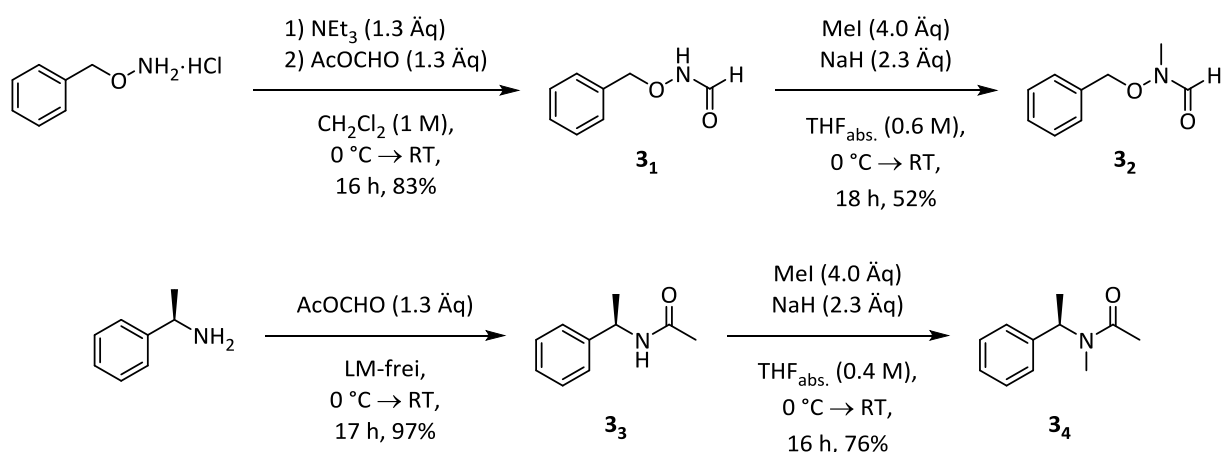
temperaturen für ein entsprechendes aliphatisches Substrat würden höchstwahrscheinlich die Enantioselektivitäten negativ beeinflussen. Weiterhin bildet die CH-Gruppe ein charakteristisches Quartett im $^1\text{H-NMR}$ zur Bestimmung von Ausbeuten und Verhältnissen. Durch vorangegangene Optimierungen war es möglich, sowohl die Enantiomere des Alkohols **1₂**, als auch des Chlorids **2₂** gaschromatographisch aufzutrennen. So konnten die Enantiomerenverhältnisse direkt aus dem Rohprodukt bestimmt werden. Folglich wurde der sekundäre Alkohol **1₂** nach **AAV II** (Kapitel 6.2) mit 10 mol% eines Katalysators in Et_2O (2 M) bei verschiedenen Temperaturen mit 0.65-0.8 Äq Chlorierungsreagenz umgesetzt (Schema 46). Dabei wurde ein Abbruch der Reaktion bei einem Umsatz von ca. 50% angestrebt. In der Regel wurde Et_2O als Lösungsmittel verwendet, da darin die höchsten *ee*-Werte bei der Inversion von enantiomerenreinem (*S*)-1-Phenylethanol erzielt wurden.^[83]



Schema 46: Modellreaktionen der Racematspaltungen unter Standardbedingungen.

4.1.2 C₁-symmetrische Formamide

Wie gezeigt (Kapitel 2.2.5), wurden bereits DMF und andere achirale Formamide **3** zur Umsetzung von Alkoholen zu Alkylchloriden mit BzCl als Chlorierungsreagenz eingesetzt.^[2,83] So wurden zunächst die einfachen Katalysatoren *N*-(Benzyloxy)-*N*-methylformamid (**3₂**) und (*R*)-*N*-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)formamid (**3₄**) synthetisiert um den Einfluss eines größeren Substituenten am Stickstoff zu untersuchen. Dazu wurde *O*-Benzyloxyamin-Hydrochlorid mit NEt₃ gerührt, um das Amin freizusetzen und dieses anschließend mit dem gemischten Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (AcOCHO) formyliert. Dann wurde das Formamid **3₁** mit Mel in Gegenwart von NaH zum *N*-(Benzyloxy)-*N*-methylformamid (**3₂**) umgesetzt. Die Synthese des einfachen chiralen Formamids **3₄** erfolgte über Formylierung von enantiomerenreinem (*R*)-1-Phenylethylamin mit AcOCHO zum Formamid **3₃**, das anschließend am Stickstoff zum (*R*)-*N*-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)formamid **3₄** methyliert wurde (Schema 47).

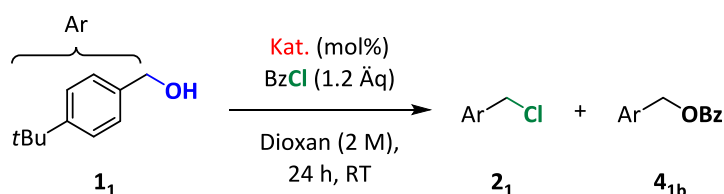


Schema 47: Synthese von *N*-(Benzyloxy)-*N*-Methylformamid (**3₂**) und den (*R*)-*N*-(1-phenylethyl)-formamiden **3₃** und **3₄**.

Diese wurden dann zusammen mit dem einfach *N*-substituierten (*R*)-*N*-(1-phenylethyl)formamid (**3₃**) als Vorstufe zu **3₄** auf ihre Aktivität getestet (Tabelle 3). *N*-(Benzyloxy)-*N*-methylformamid **3₂** lieferte unter Standardbedingungen bei einem Umsatz von 39% fast ausschließlich den Ester **4_{1b}** und nur Spuren des Chlorids **2₁** (Eintrag 3). Im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion mit ähnlichen Ergebnissen (Eintrag 1) ist anzunehmen, dass **3₂** keinen Einfluss auf die Chlorierung hat und nicht als Katalysator dient. Als weiterer Vergleich wurde FPyr als Katalysator in der Modellreaktion verwendet (Eintrag 2), da dieses bereits in Vorarbeiten als potenter Katalysator für die Umsetzung von Alkoholen zu Chloriden identifiziert wurde (Kapitel 2.2.5).^[2] Folglich ist anzunehmen, dass die Erhöhung der Elektronendichte am Formamid-Stickstoff durch das Sauerstoffatom einen negativen Einfluss auf die Aktivität des Katalysators ausübt.

(*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)formamid **3₃** wurde mit unterschiedlichen Katalysatorladungen unter Standardbedingungen getestet. Dabei lieferte dieses mit 10 mol% gute Aktivitäten sowie eine gute Selektivität (**2₁**/**4_{1b}** = 97:3) und das Chlorid **2₁** entstand in 96% Ausbeute (Eintrag 4). Auch bei der Verwendung von 5 mol% wurde noch eine gute Ausbeute an Chlorid **2₁** gegenüber dem Ester **4_{1b}** erzielt (Eintrag 5). Erst bei der Verringerung der Katalysatorladung auf 2.5 mol%, brach die Aktivität ein und es entstand bei einem Umsatz von 59% nur noch 40% Chlorid **2₁** mit einer Selektivität **2₁**/**4_{1b}** von 71:29 (Eintrag 6). Der direkte Vergleich der beiden Katalysatoren zeigte, dass der *N*-methylierte Katalysator **3₄** mit 10 mol% leicht schlechtere Ergebnisse lieferte als 5 mol% des Formamids **3₃** (Einträge 5 und 7). Auch eine Erhöhung der Substratkonzentration auf 4 M lieferte mit 80% Chlorid **2₁** und einer Selektivität **2₁**/**4_{1b}** von 87:13 nur eine geringfügige Verbesserung (Eintrag 8). Die Ergebnisse bestätigen Beobachtungen, die bereits durch Vorarbeiten gemacht wurden, dass C₁-symmetrische Katalysatoren ohne zusätzlichen Substituent am Formamid-Stickstoff häufig geringfügig aktiver sind als *N,N*-disubstituierte Formamide.^[2]

Tabelle 3: Aktivitätsscreening der einfachen Katalysatoren **3₂**, **3₃** und **3₄**.



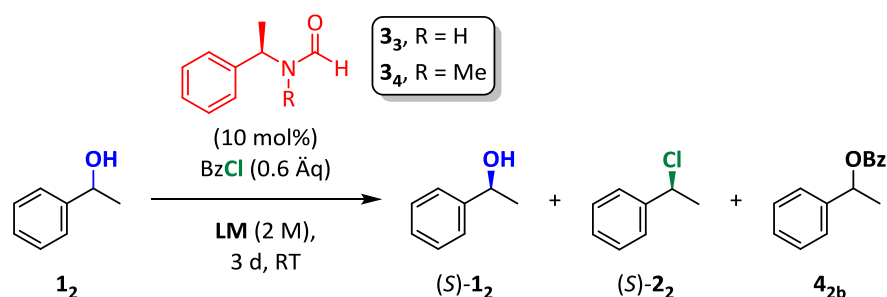
Eintrag	Kat.	[mol %]	A [%] ^a 2₁	Verhältnis ^b 2₁ / 4_{1b}	U [%] ^b
1 ^c	/	/	≤2	≤2:98	24
2	FPyr	10	96	96:4	≥98
3	3₂	"	≤2	≤2:98	39
4	3₃	"	96	97:3	≥98
5	"	5	80	89:11	95
6	"	2.5	40	71:29	59
7	3₄	10	74	89:11	83
8 ^d	"	10	79	87:13	91

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2₁**/**4_{1b}** und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. von Peter Huy durchgeführt. d. Die Reaktion wurde mit einer Substratkonzentration [**1₁**] = 4 M in Dioxan durchgeführt.

Anschließend wurden die beiden chiralen Katalysatoren **3₃** und **3₄** unter Standardbedingungen in der kinetischen Racematspaltung mit 1-Phenylethanol **1₂** getestet. Auch hier wurde zunächst FPyr als bekannter Katalysator eingesetzt, um eine geeignete Referenz für Umsatz und Chemoselektivität zu haben. Beim Screening der beiden Katalysatoren **3₃** und **3₄** zeigte sich, dass eine Reaktionszeit von 3 d nötig war, um einen Umsatz von ca. 50% zu erzielen. Der direkte Vergleich des Formamids **3₃** in den Lösungsmitteln Dioxan und Et₂O zeigte, dass ähnliche Ergebnisse hinsichtlich Selektivität, Ausbeuten und der Stereodifferenzierung erreicht wurden (Einträge 2 und 3). Das *N*-methylierte Formamid **3₄** lieferte eine geringfügige Verbesserung der

ee-Werte des Alkohols (*S*)-**1**₂ auf 6-8%*ee* (Einträge 4 und 5). Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied in der Verwendung der beiden Lösungsmittel Dioxan oder Et₂O beobachtet. Folglich waren die beiden einfachen Katalysatoren **3**₃ und **3**₄ für eine enantioselektive Substitution ungeeignet, da die resultierenden *ee*-Werte so gering waren, dass weitere Optimierungsversuche nicht zielführend schienen. Da C₁-symmetrische Katalysatoren aufgrund der geringen Stereodifferenzierung in der Racematspaltung nicht geeignet schienen, wurde im Folgenden andere Katalysatorsysteme, die auf chiralen Prolinen basieren, gewählt.

Tabelle 4: Racematspaltung mit den Formamiden **3**₃ und **3**₄ unter Standardbedingungen.



Eintrag	Kat.	LM	A [%] ^a 1 ₂	A [%] ^a 2 ₂	Verhältnis ^b 2 ₂ / 4 _{2b}	U [%] ^b
1	FPyr	Dioxan	42 (0% <i>ee</i>)	45 (0% <i>ee</i>)	≥98:2	52 ^c
2	3 ₃	Et ₂ O	50 (2% <i>ee</i>)	45 (4% <i>ee</i>)	97:3	48
3	"	Dioxan	46 (2% <i>ee</i>)	45 (4% <i>ee</i>)	≥98:2	50
4	3 ₄	Et ₂ O	49 (8% <i>ee</i>)	41 (4% <i>ee</i>)	97:3	46
5	"	Dioxan	40 (6% <i>ee</i>)	44 (4% <i>ee</i>)	≥98:2	53

a. Ausbeuten und *ee*-Werte wurden mittels GC-Kalibriergerade bestimmt b. Umsatz und Verhältnisse **2**₂/**4**_{2b} wurden aus dem ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Reaktionszeit 1 d.

4.1.3 Chirale, von Prolin abgeleitete Formamide

In Analogie zu den bereits literaturbekannten, von Prolin abgeleiteten Katalysatoren, wie dem Jørgensen-Katalysator,^[87] wurde in Vorarbeiten gezeigt, dass die Verwendung des (*S*)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanolformamids **3_a** zu einer erhöhten Enantioselektivität führt.^[83] Folglich wurden im Zuge dieser Arbeit unterschiedlich substituierte Prolinformamide eingesetzt, um mögliche Einflüsse von Nachbargruppeneffekten zu testen (Abbildung 6, **3_a**-**3_e**).²

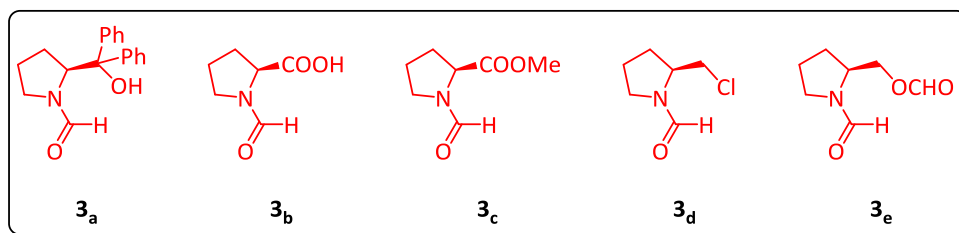


Abbildung 6: Unterschiedlich substituierte Prolinformamide **3_a**-**3_e**.

Da aus den Aktivitätsscreenings der Katalysatoren **3_a**-**3_e** im Vergleich mit FPyr deutlich wurde, dass diese ähnliche Reaktivitäten zeigten,^[83] wurden drei identische Ansätze mit FPyr unter den angegebenen Bedingungen durchgeführt (Tabelle 5). Deren sequentielle Aufarbeitung lieferte ein Indiz für die Umsätze der anderen Reaktionen, ohne diese abzurechnen. Dabei wurde in der ersten Kontrollreaktion nach 4 d bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ lediglich einen Umsatz von 12% erzielt, weshalb die Reaktionstemperatur auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht. Nach weiteren 3 d bei dieser Temperatur zeigte die nächste Kontrollreaktion einen Umsatz von 20%. Nach einer weiteren Erhöhung der Temperatur auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 3 d konnte in der dritten Kontrollreaktion ein Umsatz von 42% beobachtet werden, so dass die Screeningreaktionen aufgearbeitet wurden. Die Umsätze lagen dann schließlich zwischen 40% und 55%.

Die Reaktion mit dem Formamid **3_a** wurde in zwei unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt, wobei beobachtet wurde, dass die Reaktion in CH_2Cl_2 etwas schneller und mit erhöhten Enantioselektivitäten verläuft, aber dadurch auch mehr Ester **4_{2b}** als Nebenprodukt gebildet wurde (Einträge 1 und 2). Allerdings wurde der Alkohol (*R*)-**1₂** mit lediglich 10-26%*ee* und das Chlorid (*R*)-**2₂** mit 14-28%*ee* erhalten. Sowohl der Katalysator mit der freien Säuregruppe (**3_b**) als auch der entsprechende Methylester (**3_c**) lieferten nur racemische Verbindungen, so dass gar keine Stereodifferenzierung mehr beobachtet wurde (Einträge 3 bis 5). Außerdem konnte auch mit den Katalysatoren mit einem Chlormethyl- (**3_d**) bzw. einem Formyloxymethyl-Substituenten (**3_e**) nur *ee*-Werte bis 6%*ee* erzielt werden.

² Die Katalysatoren wurden von Peter Huy zur Verfügung gestellt.

Tabelle 5: Screening verschiedener substituierter Prolinformamid-Derivate.

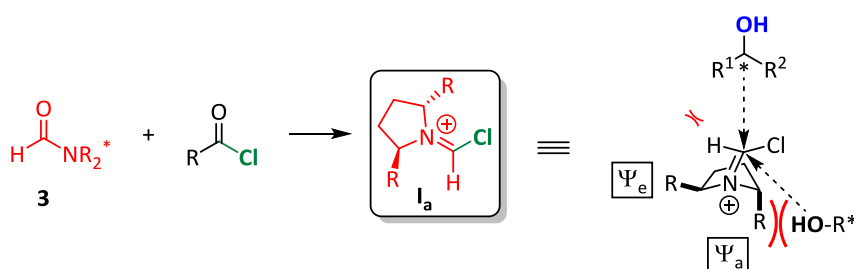
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Kontrollreaktionen mit FPyr: 4 d, -20 °C, U = 12% → 3 d, -10 °C, U = 20% → 3 d, 0 °C, U = 42% </div>					
Eintrag	Kat. (mol%)	A [%] ^a (R)- 1 ₂	A [%] ^{b,c} (R)- 2 ₂	Verhältnis ^{b,c} 2 ₂ / 4 _{2b}	U [%] ^b
1	3 _a	50 (10% <i>ee</i>)	31 (14% <i>ee</i>)	≥98:2	40
2 ^d	"	44 (26% <i>ee</i>)	38 (28% <i>ee</i>)	92:8	51
3	3 _b	39 (<i>rac.</i>)	42 (<i>rac.</i>)	92:8	55
4 ^e	3 _c	47 (<i>rac.</i>)	27 (<i>rac.</i>)	92:8	40
5	"	43 (<i>rac.</i>)	39 (<i>rac.</i>)	≥98:2	52
6	3 _d	43 (6% <i>ee</i>)	40 (6% <i>ee</i>)	92:8	40
7	3 _e	42 (4% <i>ee</i>)	29 (6% <i>ee</i>)	≥98:2	52

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2**₂/**4**_{2b} und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt. d. in CH₂Cl₂ (2 M). e. Et₂O (1 M).

So lässt sich feststellen, dass durch die verschiedenen Prolinformamide **3**_a-**3**_e kein signifikanter Einfluss auf die Stereodifferenzierung der Racematspaltung von 1-Phenylethanol beobachtet wurde. Lediglich mit Diphenyl-2-pyrrolidinmethanolformamid **3**_a konnten Enantiomerenüberschüsse bis 28%*ee* erreicht werden. Folglich wurde angenommen, dass die einseitige Abschirmung des katalytisch aktiven Zentrums, der C=N-Doppelbindung zu einer schlechteren Stereodifferenzierung in der Racematspaltung führt. Anschließend wurden daher Formamide, die auf C₂-symmetrischen Aminen basieren, mit einem zweiten Substituenten am gegenüberliegenden α-Kohlenstoffatom synthetisiert und in der Racematspaltung von **1**₂ evaluiert.

4.1.4 2,5-Disubstituierte Formylpyrrolidine

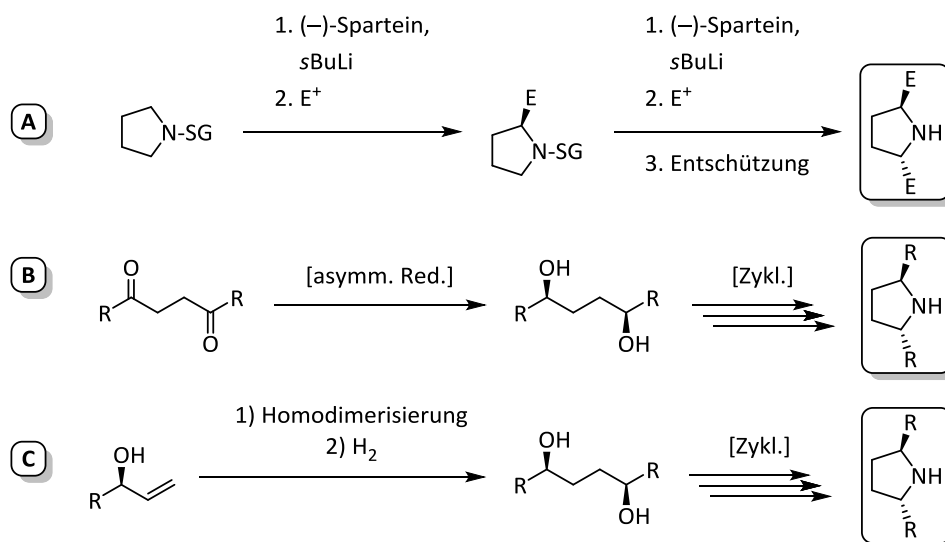
Daher wurden *trans*-2,5-disubstituierte Formylpyrrolidine des Typs **7** hergestellt, um dann mit dem Carbonsäurechlorid zum postulierten Intermediat **I_a** zu reagieren (Schema 48). So könnten die beiden Chiralitätszentren in α und α' -Position zum Stickstoff die Halbräume um die C=N-Doppelbindung so abschirmen, dass möglichst nur ein Enantiomer des Substratalkohols umgesetzt wird. Der Rest R in Ψ -axialer (Ψ_a) Anordnung führt zu einer besseren Abschirmung als der Ψ -äquatorial (Ψ_e) stehende Rest, so dass angenommen wurde, dass dadurch bessere Stereoselektivitäten erzielt werden können.



Schema 48: Konformer des postulierten Iminiumintermediats **I_a**, abgeleitet von einem *trans*-2,5-disubstituierte Formylpyrrolidin.

Allgemein gibt es bereits verschiedene literaturbekannte Synthesen um 2,5-disubstituierte Pyrrolidine aufzubauen: Ausgehend von *N*-geschütztem Pyrrolidin über enantioselective α -Alkylierung mit Spartein (Schema 49, A)^[88,89] oder über stereoselective Reduktion von 1,4-disubstituierten 1,4-Butandionen und anschließender Cyclisierung (Schema 49, B).^[90,91] Ein möglicher alternativer Zugang zu der Zielstruktur **7** stellte die Synthese chiraler Diole **6** über eine Kreuzmetathese ausgehend von enantiomerenreinen Alkoholen und anschließender Hydrierung der Doppelbindung dar, die dann anschließend durch Cyclisierung zum Formylpyrrolidin umgesetzt werden können (Schema 49, C).^[92] Chirale Alkohole sollten in Analogie zu Literaturprotokollen durch eine Racematspaltung mit Novozym 435® zugänglich sein.^[93] Abschließend sollte das Pyrrolidin **7** noch mit AcOCHO formyliert werden, um ein chirales Formamid vom Typ **3** zu erhalten.

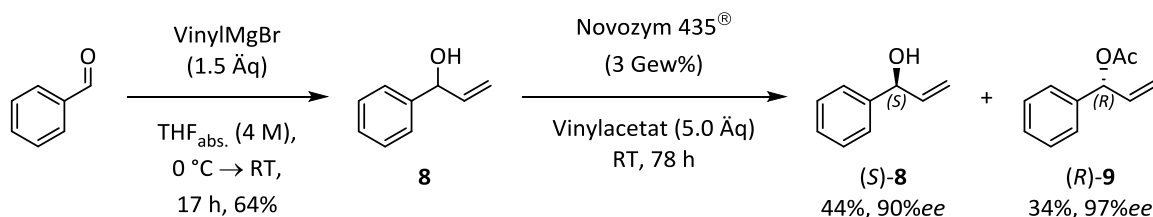
Da die Gruppe von Steel Probleme beim Up-Scaling der Reaktion mit Spartein und dessen Rückgewinnung des Sparteins beschrieben hat,^[94] wurden im Zuge dieser Arbeit zunächst die Syntheserouten B und C verfolgt (Schema 49).



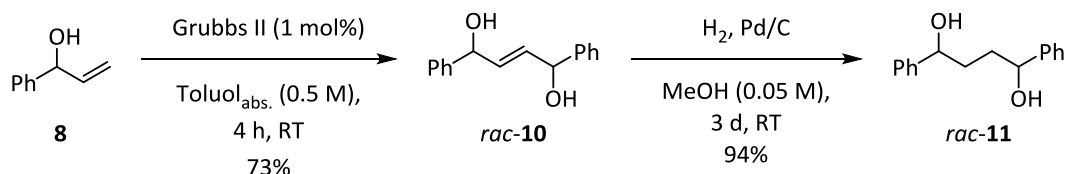
Schema 49: Literaturbekannte Synthesen für 2,5-disubstituierte Pyrrolidine vom Typ 7.

Syntheseroute C:

Der Allylalkohol **8** wurde ausgehend von Benzaldehyd mit Vinylmagnesiumbromid synthetisiert und anschließend in einer Racematspaltung in Gegenwart von Novozym 435® in Vinylacetat umgesetzt (Schema 50). Dabei wurden 44% des (*S*)-Alkohols (*S*)-**8** und 34% des (*R*)-Acetats (*R*)-**9** erhalten.

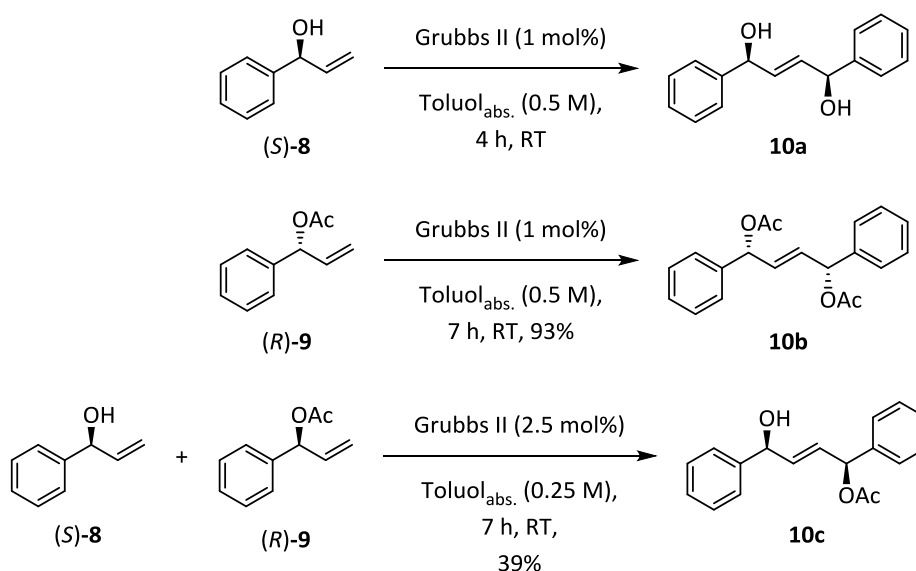

 Schema 50: Synthese und Racematspaltung vom Phenylallylalkohol **8**.

Nach einigen Optimierungsversuchen bezüglich Katalysatorladung und Lösungsmittel wurde zunächst der racemische Alkohol **8** mit 1 mol% Grubbs II Katalysator in Toluol mit einer Ausbeute von 73% zum Diol *rac*-**10** umgesetzt. Vorteil der Verwendung von Toluol als Lösungsmittel war, dass das Produkt schon während der Reaktion ausfiel und so der Reaktionslösung für mögliche Nebenreaktionen mit dem frei werdenden Ethen entzogen wurde. Die Bestimmung des *dr* von *syn*- und *anti*-Diol war weder mittels 1H -NMR-Spektroskopie noch HPLC möglich. Ein Hinweis auf die beiden Diastereomere findet sich in Analogie zur Literatur nur über unterschiedliche Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum: 75.31 und 134.49 ppm (*syn*) bzw. 75.38 und 134.57 ppm (*anti*).^[95] Dabei scheint *anti*-1,4-Diphenylbutan-1,4-diol **10** als Hauptdiastereomer entstanden zu sein. Die anschließende Hydrierung zu *rac*-**11** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 94% durchgeführt werden.



Schema 51: Synthese von racemischem *syn*- und *anti*- 1,4-Diphenylbutan-1,4-diol *rac*-11.

Um die unterschiedlichen *syn*-konfigurierten Enantiomere zu erzeugen, wurde anschließend versucht, sowohl der enantiomerenangereicherte Alkohol (*S*)-8 als auch das Acetat (*R*)-9 in Homodimerisierungen zu den Olefinen 10a und 10b umzusetzen (Schema 52). Zusätzlich wurden (*S*)-8 und (*S*)-9 in einer Kreuzmetathese zum entsprechenden Diastereomer 10c transformiert. Während ein Produkt der Metathesereaktion des racemischen Alkohols 8, wahrscheinlich das *anti*-Produkt, bereits während der Reaktion ausfiel, wurde dies bei der Homodimersierung des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*)-8 nicht beobachtet. Das Diol 10a wurde nur in Spuren gebildet. Im Gegensatz dazu verlief die Homodimersierung des (*R*)-Acetats 10b unter nahezu identischen Bedingungen mit einer sehr guten Ausbeute von 93%, während die unsymmetrische Kreuzmetathese nur 39% des gemischten Produktes 10c lieferte. Folglich wurde nur das Diacetat 10b in präparativ sinnvollen Ausbeuten erhalten. Da vor der Cyclisierung zum disubstituierten Pyrrolidin noch zwei weitere Schritte (Hydrierung der Doppelbindung und Entschützung der Acetatgruppe) notwendig wären und die Gesamtausbeute vor allem durch die Racematspaltung limitiert wird, wurde die Syntheseroute B (Schema 49) weiterverfolgt.

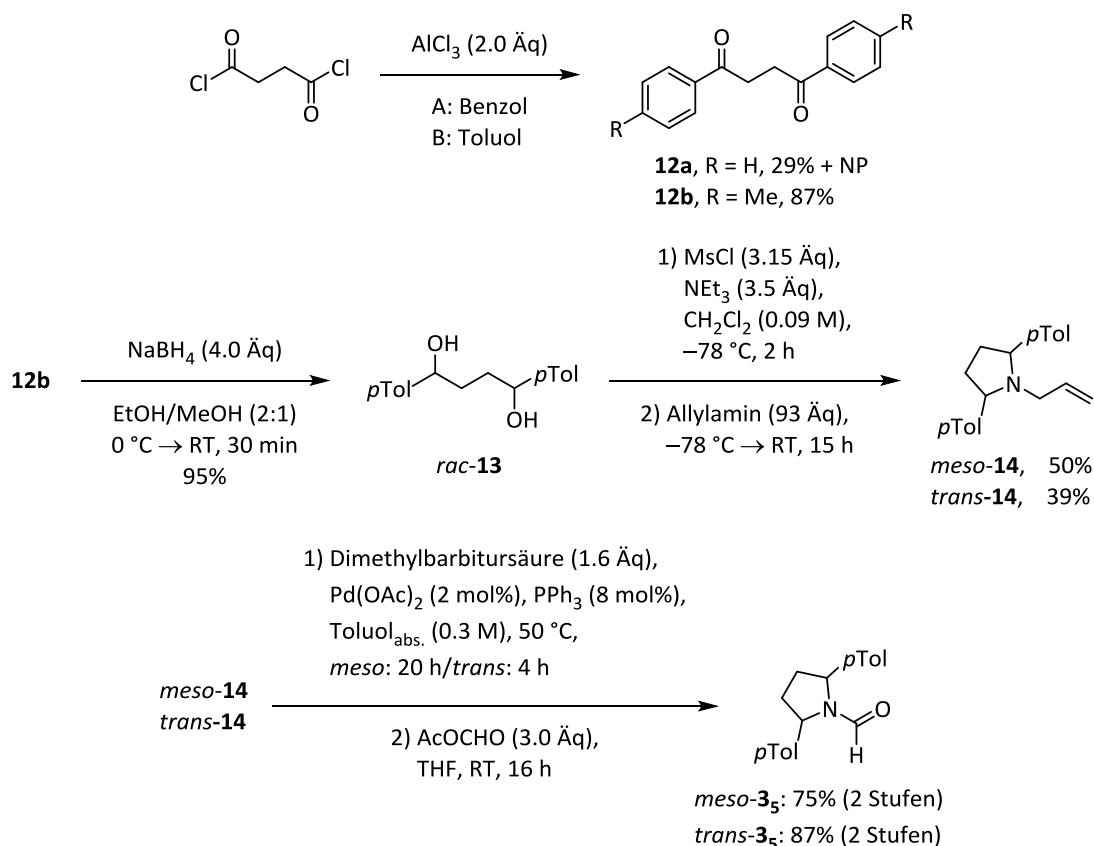


Schema 52: Metathesereaktionen zur Synthese verschiedener 1,4-disubstituierter Butenderivate 10a-10c.

Syntheseroute B:

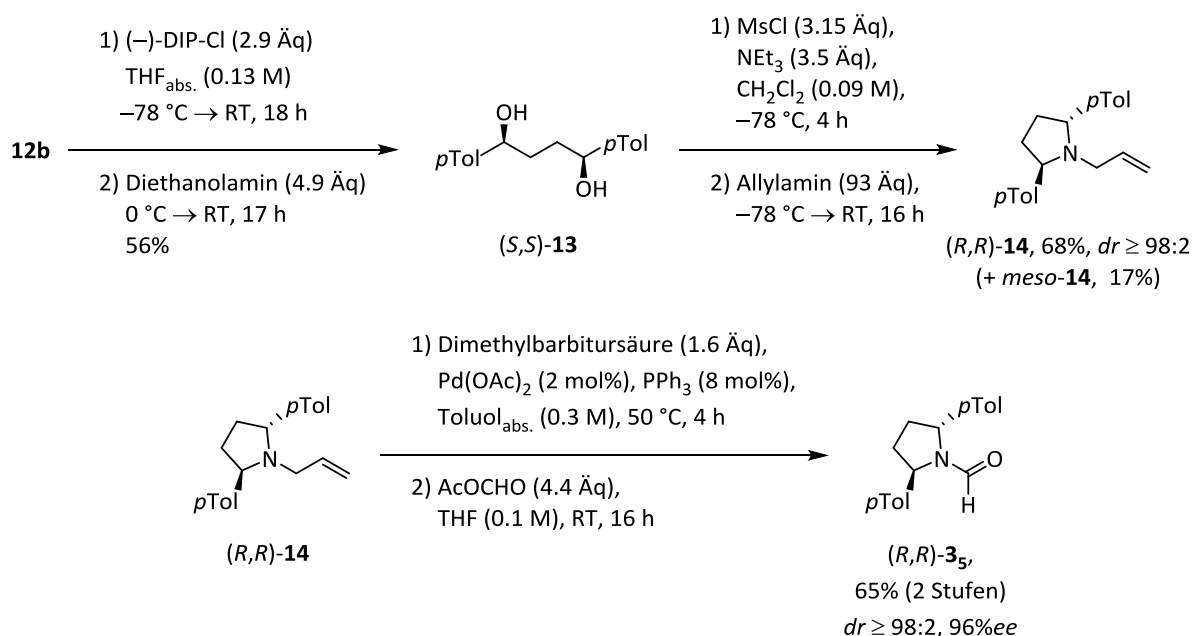
Wie in Schema 53 dargestellt wurde versucht 1,4-Diphenylbutan-1,4-dion über eine Friedel-Crafts-Acylierung von Succinylchlorid mit Benzol in Gegenwart von AlCl_3 herzustellen. Jedoch wurde mit Benzol unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte maximal eine Ausbeute von 29% erzielt. Mit der Annahme, dass eine zusätzliche Methylgruppe an den Phenylgruppen durch die große Entfernung zum katalytisch aktiven Zentrum am Intermediat **I_a** (Schema 48) nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Stereoselektivität ausübt, wurde stattdessen Toluol mit Succinylchlorid in einer guten Ausbeute von 87% zum entsprechenden Diketon **12b** umgesetzt.

Um die geplante Syntheseroute zunächst mit dem racemischen Diol *rac*-**13** testen zu können wurde das Diketon **12b** mit NaBH_4 reduziert. In einer Eintopfreaktion wurden die Hydroxygruppen gemäß der Literaturvorschrift bei -78°C mit MsCl in eine gute Abgangsgruppen überführt und das Dimesylat dann mit einem Überschuss Allylamin zu den diastereomeren Pyrrolidinen *meso*-**14** und *trans*-**14** (racemisch) umgesetzt, die sich chromatographisch trennen ließen.^[96] Dann wurden diese getrennt voneinander Pd-katalysiert entschützt und das entsprechende Amin als Rohprodukt weiter mit AcOCHO zu den Formylpyrrolidinen *meso*-**3₅** und *trans*-**3₅** (racemisch) umgesetzt.



Schema 53: Testreaktionen zur Synthese von racemischem Di-*para*-Tolylpyrrolidininformamid **3₅**.

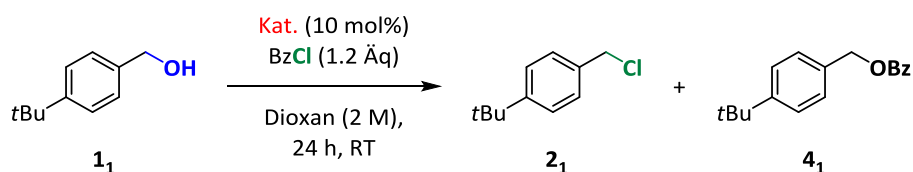
Anschließend wurde die Synthese des enantiomerenangereicherten Formylpyrrolidins (*R,R*)-**3₅** ausgehend vom Diketon **12b** über stereoselektive Reduktion zum Diol (*S,S*)-**13** und dann in Analogie zu den optimierten Bedingungen aus Schema 53 durchgeführt. Dazu wurde das Diketon **12b** gemäß Literaturbedingungen mit chiralem (–)-Di-*iso*-pinocampheylboran (DIP-Cl) stereoselektiv zum Diol (*S,S*)-**13** reduziert.^[96] Die Bestimmung des *ee*- und *dr*-Wertes des Diols, oder des Diacetats nach Derivatisierung, war über GC oder HPLC nicht möglich. Nach der Cyclisierung wurde neben dem Hauptprodukt (*R,R*)-**14** auch 17% des ungewünschten *meso*-Allylpyrrolidins *meso*-**14** isoliert, die sich jedoch chromatographisch abtrennen ließen. Dies lässt sich nicht nur durch eine unselektive Reduktion in der Vorstufe, sondern auch durch Epimerisierung eines Stereozentrums durch *S_N*1-Substitution auf der Stufe des reaktiven Dimesylats erklären. Nach Entschützung der Allylgruppe und anschließender Formylierung wurde der 2,5-substituierte Formylpyrrolidin-Katalysator (*R,R*)-**3₅** mit einem *ee*-Wert von 96% isoliert (Schema 54).



Schema 54: Synthese von (2*R*,5*R*)-Di-*para*-tolylpyrrolidinformamid (*R,R*)-**3₅**.

Anschließend wurden die zwei Diastereomere *meso*-**3₅** und *trans*-**3₅** unter Standardbedingungen auf ihre Aktivität getestet (Tabelle 6). Zur Validierung des *trans*-2,5-disubstituierten Formylpyrrolidins wurde die racemische Verbindung *trans*-**3₅** statt dem enantiomerenangereicherten Formylpyrrolidin (*R,R*)-**3₅** eingesetzt, da dies keinen Unterschied in der Aktivität mit achiralem, primären 4-*tert*-Butylbenzylalkohol liefern sollte. Die *cis*-konfigurierte Mesoverbindung des (2*R*,5*R*)-Di-*para*-tolylpyrrolidinformamid *meso*-**3₅** lieferte eine gute Aktivität durch eine gute Selektivität (**2₁**/**4_{1b}** = 95:5) und das Chlorid **2₁** in 87%iger Ausbeute (Eintrag 1). Mit dem racemischen *trans*-konfigurierten Formylpyrrolidin *trans*-**3₅** entstand bei vollständigem Umsatz fast ausschließlich das Chlorid **2₁**, wobei der Ester **4_{1b}** nur in Spuren gebildet wurde (Eintrag 2).

Tabelle 6: Aktivitätsscreening der Formylpyrrolidine *meso*-**3**₅ und *trans*-**3**₅.

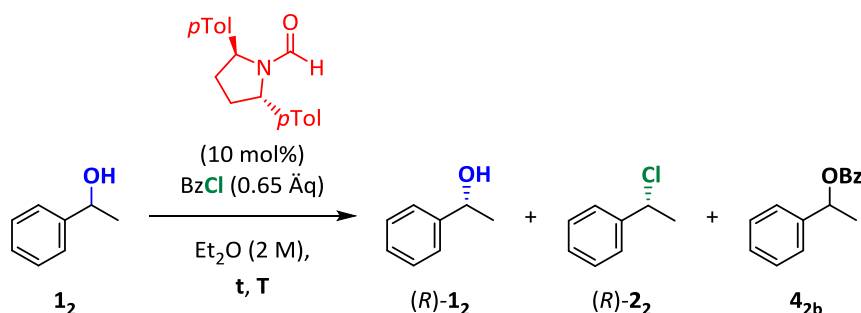


Eintrag	Katalysator	A [%] ^a 2 ₁	Verhältnis ^b 2 ₁ / 4 _{1b}	U [%] ^b
1	<i>meso</i> - 3 ₅	87	95:5	92
2	<i>trans</i> - 3 ₅ (<i>rac.</i>)	≥98	≥98:2	≥98

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2**₁/**4**_{1b} und Umsatz aus dem ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Anschließend wurde das enantiomerenangereicherte 2,5-disubstituierte Formylpyrrolidin (*R,R*)-**3**₅ (96%*ee*) auf seine Stereodifferenzierung in der Racematspaltung getestet (Tabelle 7). Dazu wurde der sekundäre 1-Phenylethylalkohol (**1**₂) in Gegenwart von 10 mol% (*R,R*)-Di-*para*-Tolylpyrrolidininformamid ((*R,R*)-**3**₅) und BzCl umgesetzt. Bei einem Umsatz von 44% wurde der Alkohol **1**₂ mit einem *ee*-Wert von 10% und das Chlorid **2**₁ mit 13%*ee* beobachtet (Eintrag 1). Zur Erhöhung der Selektivität durch eine langsamere Reaktionsgeschwindigkeit wurden anschließend Racematspaltungen bei höherer Verdünnung und tieferer Temperatur durchgeführt. So wurde nach 4 d ein Umsatz von 55% beobachtet, aber auch hier wurde sowohl im Chlorid **2**₁ als auch im Alkohol **1**₂ nur ein *ee*-Wert von jeweils 12%*ee* festgestellt. Auch Kühlen auf –10 °C führte zu keiner signifikanten Steigerung der *ee*-Werte.

Aufgrund seiner hohen Reaktivität, aber der geringen Stereodifferenzierung lässt sich vermuten, dass die Ringstruktur des Formylpyrrolidin (*R,R*)-**3**₅ mit den Tolyresten nicht konformationsstabil genug ist. So wurde angenommen, dass die Tolyreste durch die zu hohe Mobilität der Ringstruktur, die Halbräume um das katalytisch aktive Zentrum nicht genügend abschirmen und deshalb eine zu geringe Differenzierung der beiden enantiomeren Alkohole stattfindet. Folglich ist es möglich, dass größere Substituenten oder eine rigidere Ringstruktur zu besseren *ee*-Werten führen könnten. So sollten zunächst größere Substituenten eingeführt werden, da durch eine Erhöhung des sterischen Anspruchs auch eine Verbesserung der Stereoselektivität angenommen werden kann.

Tabelle 7: Screening mit enantiomerenangereichertem Formamid (*R,R*)-**3**₅.

Eintrag	t, T	A [%] ^{a,d} 1 ₂	A [%] ^{a,d} 2 ₂	Verhältnis ^b 2 ₂ / 4 _{2b}	U [%] ^b
1	24 h, RT	56 (10% <i>ee</i>)	32 (13% <i>ee</i>)	≥98:2	44
2 ^c	4 d, RT	43 (12% <i>ee</i>)	43 (12% <i>ee</i>)	≥98:2	55
3	1 h, 0 °C → 23 h, RT	55 (10% <i>ee</i>)	34 (8% <i>ee</i>)	97:3	44
4	3 d, -10 °C	56 (8% <i>ee</i>)	22 (16% <i>ee</i>)	≥98:2	37

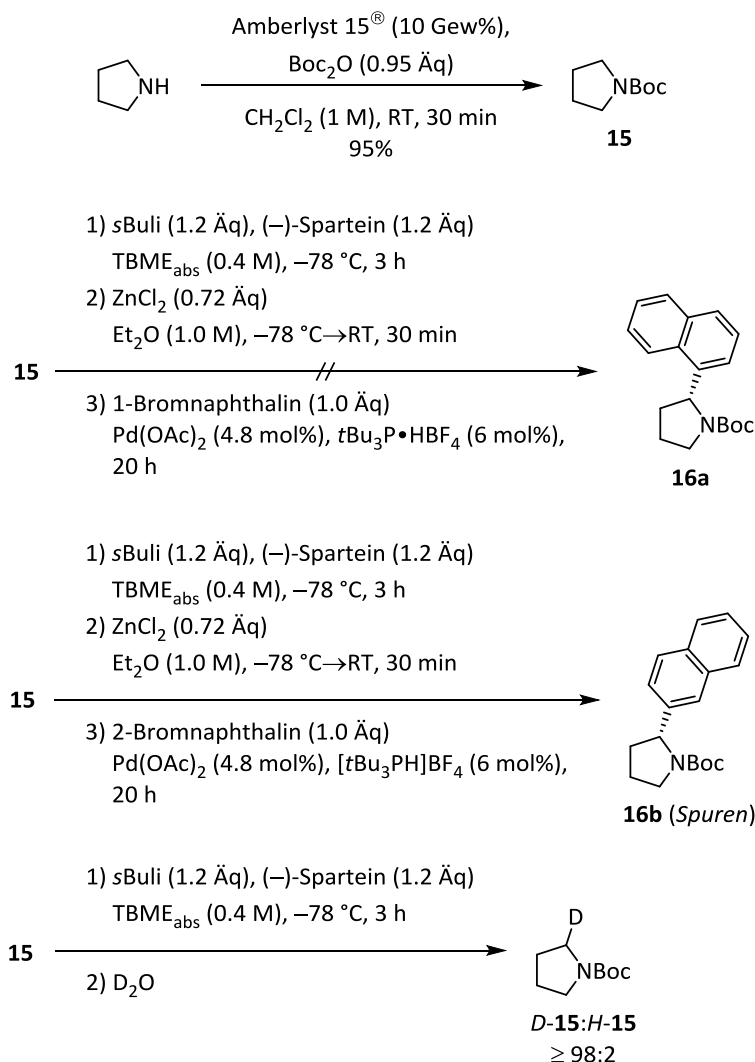
a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2**₂/**4**_{2b} und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Reaktion mit c[**1**₂] = 1 M durchgeführt. d. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt.

Syntheseroute A:

So wurde in Analogie zu Literaturprotokollen (Schema 49, Methode A) Experimente zur stereoselektiven α -Arylierung von *N*-Boc-Pyrrolidin mit Naphthylgruppen unter Einfluss von (–)-Spartein durchgeführt (Schema 55). Die in Schema 53 vorgestellte Syntheseroute von 2,5-disubstituierten Pyrrolidinen konnte gemäß Literaturprotokollen mit sterisch anspruchsvollen Resten, z. B. Naphthyl-, nur in schlechten Ausbeuten realisiert werden.^[94,96] Zusätzlich zum sterischen Anspruch der eingeführten Naphthylreste sollte getestet werden, ob eventuelle π - π -Wechselwirkungen einen Einfluss auf die Stereoselektivität der Racematspaltung haben. Dadurch könnten weitere Rückschlüsse über die nötige Katalysatorgeometrie und Substituenten getroffen werden.

N-Boc-Pyrrolidin wurde versucht mit *s*BuLi in Gegenwart von (–)-Spartein zu deprotonieren, mit ZnCl₂ zu transmetallieren und anschließend palladiumkatalysiert mit Arylbromiden zu kupeln.^[97,98] Die Verwendung von 1-Bromnaphthalin führte dabei nicht zum gewünschten Produkt **16a**. Während die erste Arylierung durch die Arbeitsgruppen von Trost und Denmark noch erfolgreich durchgeführt werden konnte, scheiterte jedoch die zweite α -Arylierung mit 1-Bromnaphthalin.^[97,98] Kein disubstituiertes Produkt wurde beobachtet. Anschließend wurde 2-Bromnaphthalin verwendet. Die Umsetzung von *N*-Boc-Pyrrolidin mit 2-Bromnaphthalin lieferte das Produkt **16b** unter den beschriebenen Bedingungen nur in geringen Ausbeuten. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen, wie z. B. die Verwendung von kommerziell erhältlicher ZnCl₂-Lösung oder von PdCl₂(dppf) führten nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute. Durch die Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin mit *s*BuLi und anschließender Zugabe von D₂O konnte

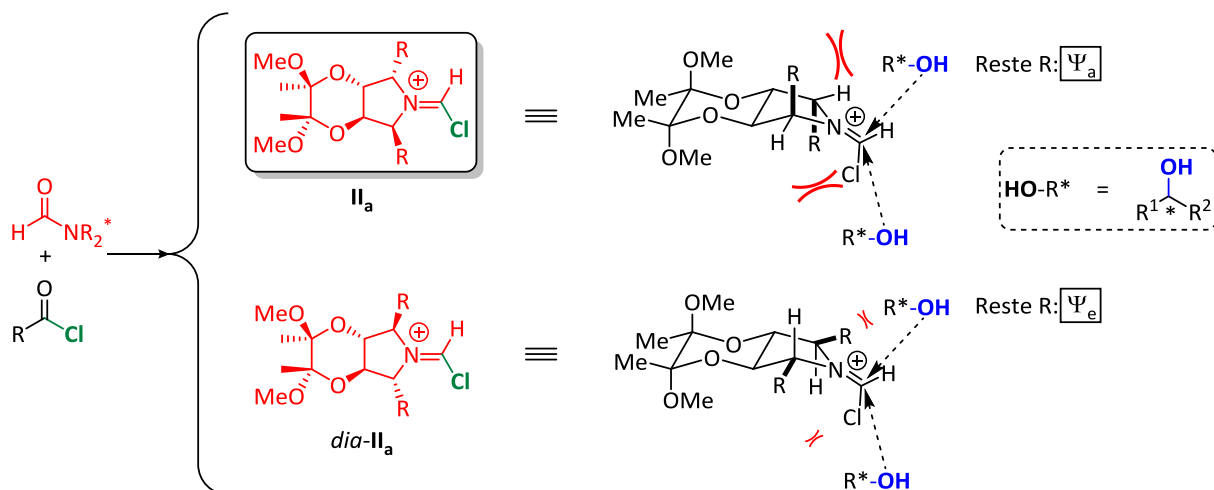
jedoch gezeigt werden, dass der Schritt der Deprotonierung nahezu vollständig ablief. Also lag das Problem in den Folgeschritten. Da diese Methode zur Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten jedoch nicht zielführend war, wurden die Syntheseveruche gemäß dieser Route eingestellt, um strukturell rigide Formamide zu synthetisieren.



Schema 55: Syntheseveruche der Naphthyl-substituierten Pyrrolidine **16a** und **16b**.

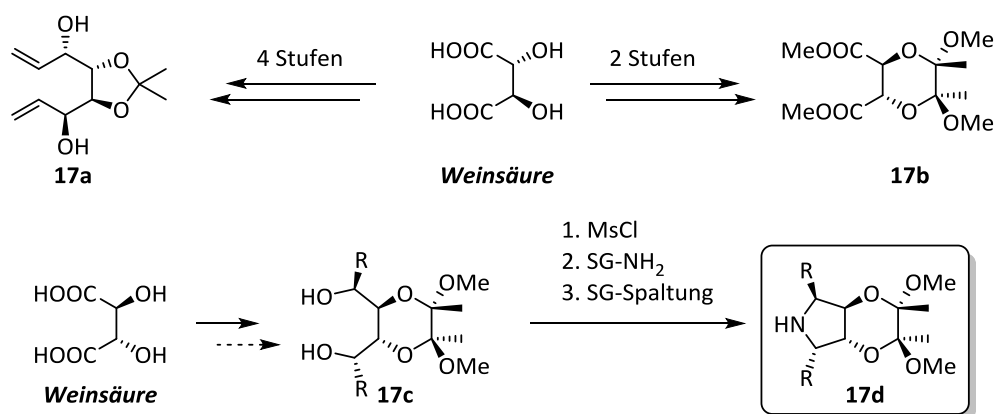
4.1.5 Formylbicyclen mit Ψ -C₂-Symmetrie

Da aus den Screeningergebnissen des 2,5-disubstituierten Formylpyrrolidins (*R,R*)-**3₅** vermutet wurde, dass Pyrrolidinringe nicht konformationsstabil genug sind, sollten im Folgenden strukturell rigide Formylbicyclen mit Ψ -C₂-Symmetrie und Chiralitätszentren in α - und α' -Position zum Stickstoff hergestellt werden. Dabei wurde angenommen, dass die Reste R in Ψ -axialer (Ψ_a) Anordnung in **II_a** zu einer besseren Abschirmung der beiden Halbräume um die C=N-Doppelbindung führen, als die Ψ -äquatorial (Ψ_e) stehenden Reste in *dia*-**II_a**. Weiterhin sollte dadurch eine bessere Stereodifferenzierung der enantiomeren Alkohole erzielt werden.



Schema 56: Konformere der verschiedenen postulierten Iminiumintermediate II_a und dia-II_a .

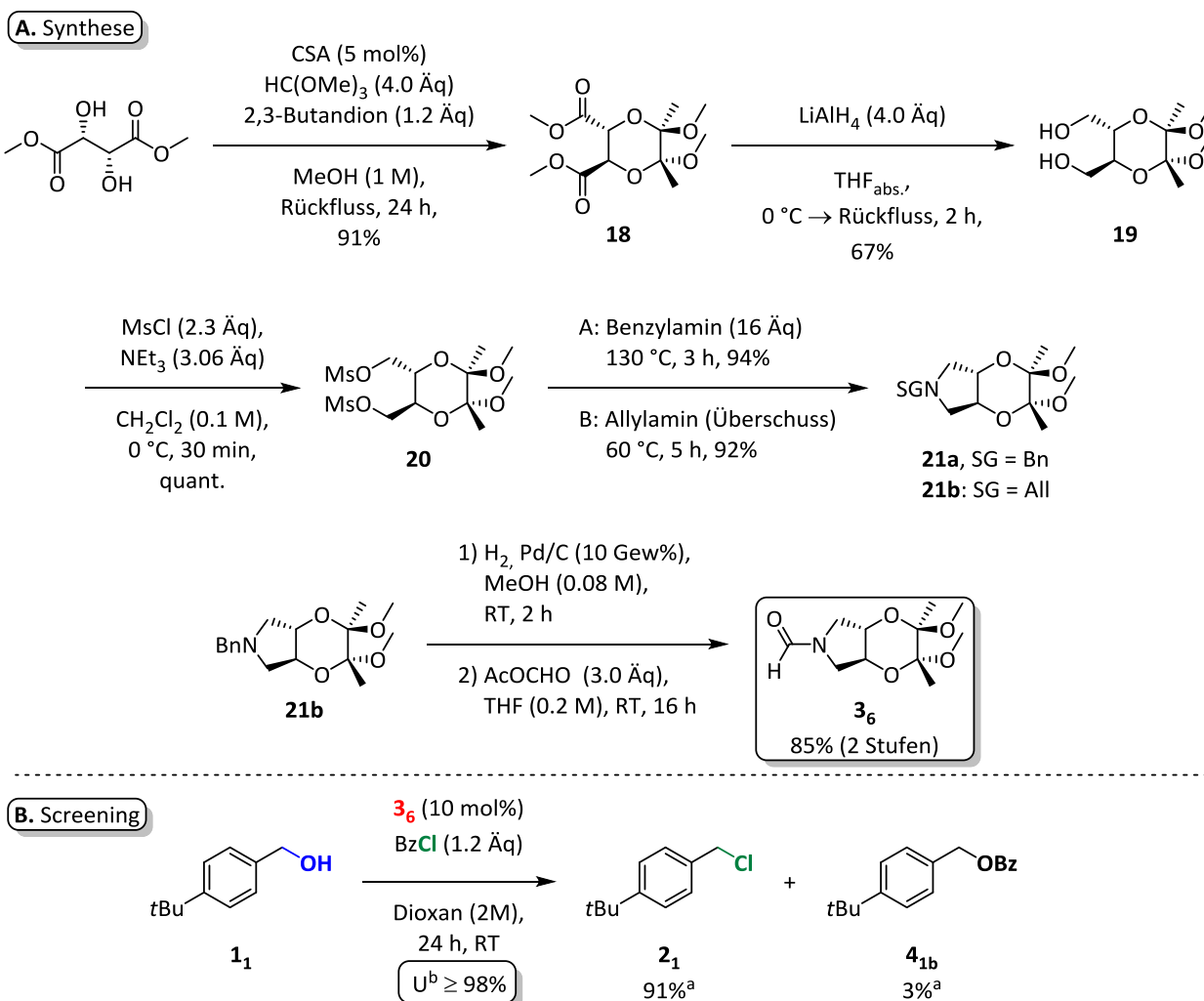
Strukturell verwandte Dirole, wie **17a**, wurden bereits ausgehend von Weinsäure durch Veresterung, Acetalisierung, DIBAL-H-Reduktion und diastereoselektiver Addition eines Grignard-Reagenzes synthetisiert.^[99] Außerdem wurde das Acetal **17b** ausgehend von Weinsäure durch Veresterung und anschließende Acetalisierung mit Butandion, Trimethylorthoformiat und CSA in Methanol erhalten.^[100] Folglich sollte die Synthese durch eine Kombination dieser beiden Syntheserouten zum Bicyclus **17c** durch Acetalisierung der Weinsäure, anschließender DIBAL-H-Reduktion und diastereoselektiver Addition verschiedener Grignard-Reagenzien entsprechend den verschiedenen Resten R synthetisiert werden.



Schema 57: Geplante Synthese des Formylbicyclus **17d** in Analogie zu Literaturprotokollen.

Ergebnisse und Diskussion

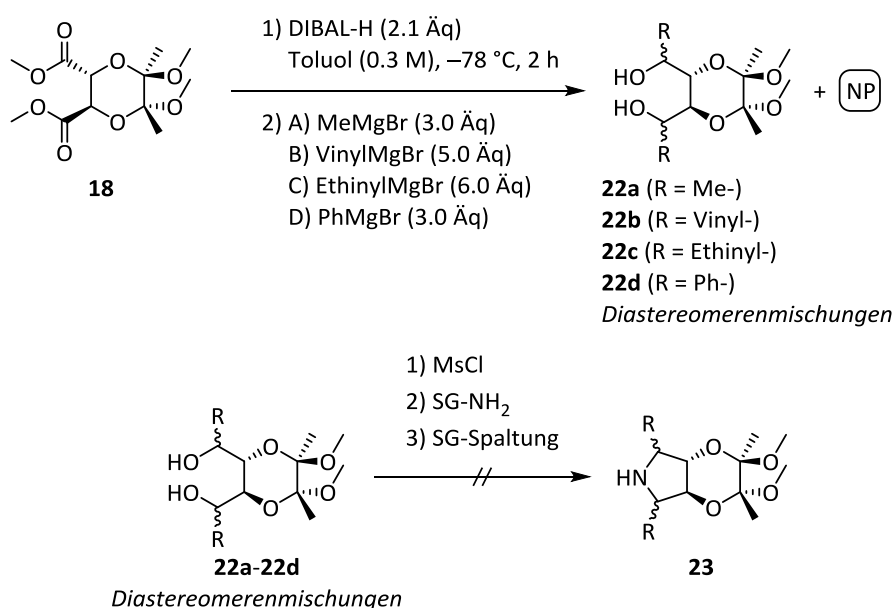
Dazu wurde zunächst das in 2,5-Position unsubstituierte Derivat **3₆** synthetisiert, und auf seine Aktivität getestet (Schema 58, **B**). Damit sollten Rückschlüsse auf die Aktivität nach der Einführung verschiedener Reste R gezogen werden. Zur Synthese von **3₆** wurde L-Weinsäuredimethylester in Gegenwart von katalytischen Mengen CSA mit Methylorthoformiat und 2,3-Butandion zu dem cyclischen Acetal **18** umgesetzt (Schema 58).^[100] Anschließend wurde dieses mit LiAlH₄ zum Diol **19** reduziert und in Anlehnung an Literaturprotokolle weiter zum Dimesylat **20** transformiert.^[100,101] Das Dimesylat **20** kann chromatographisch aufgereinigt werden, aber sollte unmittelbar vor der nächsten Reaktion hergestellt werden, da es bei Lagerung zu Zersetzung neigt. Dann wurde dieses in Analogie zur Literatur mit Benzylamin bzw. Allylamin zum Bicyclus **21a** bzw. **21b** umgesetzt.^[102,103] Da die Pd-katalysierte Entschützung der Allylverbindung **21b** in schlechteren Ausbeuten verlief, wurde das Benzylamin **21a** zur weiteren Synthese eingesetzt. Im Folgenden wurde die Benzylgruppe hydrogenolytisch gespalten und das freie Amin ohne weitere Aufreinigung zu dem Formylbicyclus **3₆** umgesetzt.



Schema 58: Synthese und Aktivitätsscreening des Ketalformamids **3₆**. a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Im Aktivitätsscreening zeigte das unsubstituierte bicyclische Formamid **3₆** eine sehr gute Aktivität und lieferte das Chlorid **2₁** bei vollständigem Umsatz und guter Selektivität (**2₁/4_{1b}** = 97:3) in einer Ausbeute von 91% (Schema 58, B). Anschließend wurde noch eine Racematspaltung durchgeführt, die als Referenz für Umsatz und Chemoselektivität dienen sollte (nicht dargestellt). Dabei wurde mit 10 mol% **3₆** und 0.65 Äq BzCl nach 24 h bei RT in Et₂O ein Umsatz von 54% erzielt, wobei sowohl das Chlorid **2₁** (41%), also auch der Alkohol **1₂** nahezu racemisch erhalten wurden.

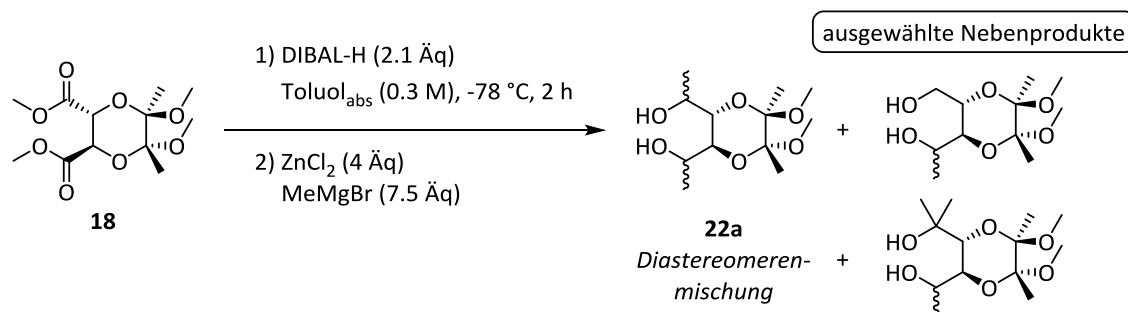
Anschließend sollten unter Einsatz verschiedener Grignard-Reagenzien unterschiedliche Reste R eingeführt werden. Dazu wurde zunächst versucht die unterschiedlichen Diole **22a-22d** zu synthetisieren (Schema 59, A-D).^[104–107] Dabei konnten jedoch nur komplexe Mischungen an Stereoisomeren und verschiedene Nebenprodukte, die z.B. durch Überreduktion entstanden sind, isoliert werden. Die geplanten Folgesynthesen in Analogie zu dem vereinfachten Acetal **3₆** (Schema 58) wurden teilweise noch mit den Diastereomerenmischungen der unterschiedlichen Diole getestet, führten aber in keinem der Fälle zur Isolierung des gewünschten freien Amins vom Typ **23**.



Schema 59: Syntheseveruche mit unterschiedlichen Grignard-Reagenzien und Folgereaktionen.

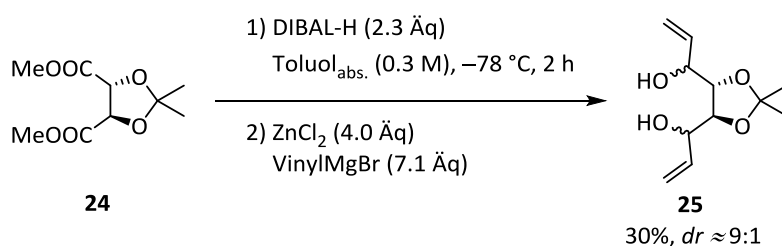
Um bevorzugt ein Diastereoisomer zu erhalten wurde der Diester **18** gemäß Literaturprotokollen in einer Eintopfreaktion zunächst mit DIBAL-H reduziert und anschließend eine Dimethylzinklösung zugegeben, die zuvor aus ZnCl₂ und MeMgBr hergestellt worden war (Schema 60).^[99,108] Mehrere Wiederholungen der Reaktion unter Variation der Bedingungen führten lediglich zu komplexen Diastereomerenmischungen in nicht reproduzierbaren Ausbeuten, deren genaue Zusammensetzung und Produktverhältnisse aufgrund von Signalüberlagerungen im ¹H-NMR sich nicht bestimmen ließen. Als Nebenreaktion wurde partielle oder vollständige Überreduktion zum Alkohol oder die doppelte Methylierung von nicht reduziertem Ester beob-

bachtet. Deshalb wurde vermutet, dass entweder die Reduktion zum Aldehyd nicht vollständig ablief oder die Dimethylzinklösung noch Magnesiumorganyle oder -salze enthielt, welche unselektive Carbonylreaktionen eingingen.



Schema 60: Eintopfreaktion ausgehend vom Weinsäurediester **18** zum Diol **22a**.

Zur Kontrolle der Reaktionsbedingungen und Reagenzien wurde der Diester **24** gemäß den Literaturbedingungen erst mit DIBAL-H reduziert und dann in einer Eintopfreaktion mit einer in Analogie zur Literatur frisch hergestellten Divinylzinklösung versetzt.^[109] Dabei konnten lediglich 30% der gewünschten Verbindung **25** (NMR-Vergleichsdaten) mit einem *dr* von ungefähr 9:1 gemäß ¹H-NMR isoliert werden.



Schema 61: Vergleichsreaktion gemäß Literaturbedingungen mit Divinylzink.

Die Ausbeute der Kontrollreaktion war damit nur sehr moderat und die disubstituierten Formylbicyclen ließen sich gemäß dieser Strategie nicht herstellen. Folglich sollte eine weitere Substanzklasse von Katalysatoren mit rigidem Rückgrat untersucht werden, die durch die Einführung verschiedener Substituenten eine Erhöhung des sterischen Anspruchs um das katalytisch aktive Zentrum ermöglichen.

4.1.6 Azepinderivate

Eine weitere mögliche Katalysatorklasse stellen die Binaphthylazepine **37**, **38** und **39** dar. Durch die unterschiedlichen Substitutionsmuster am Azepinring bzw. in 3 und 3'-Position der Naphthylreste wurde der Einfluss der unterschiedlichen Abschirmung der Halbräume um das katalytisch aktive Zentrum anhand der Modellreaktionen evaluiert.

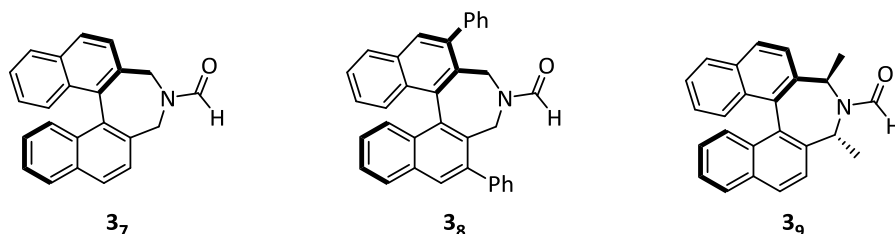
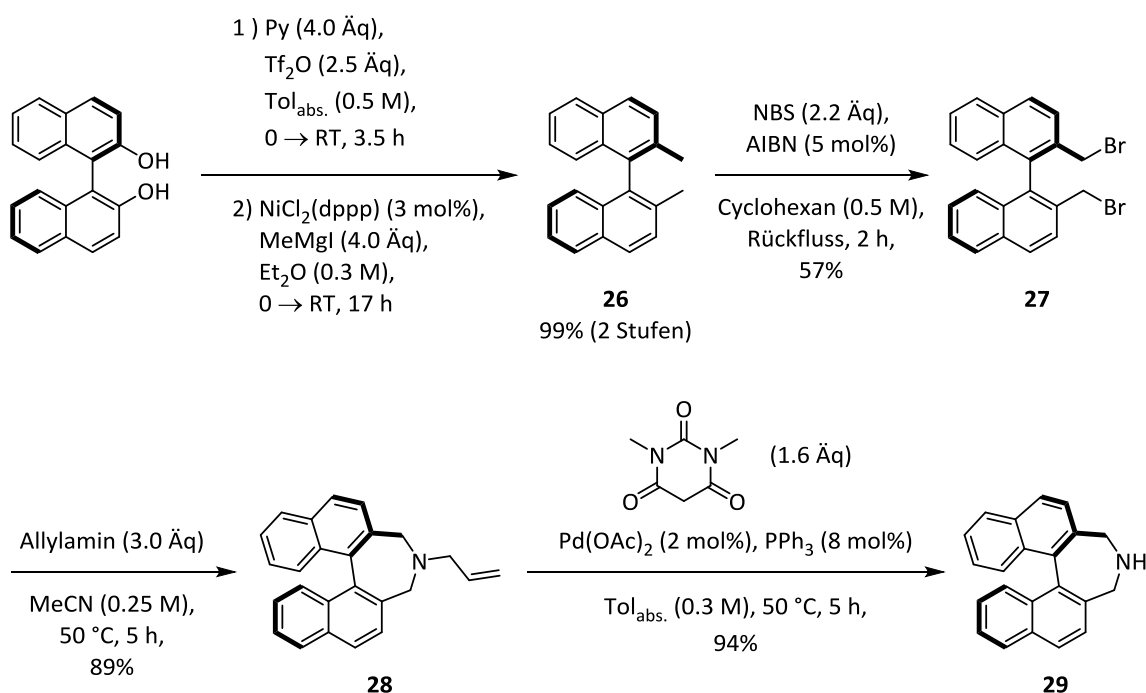


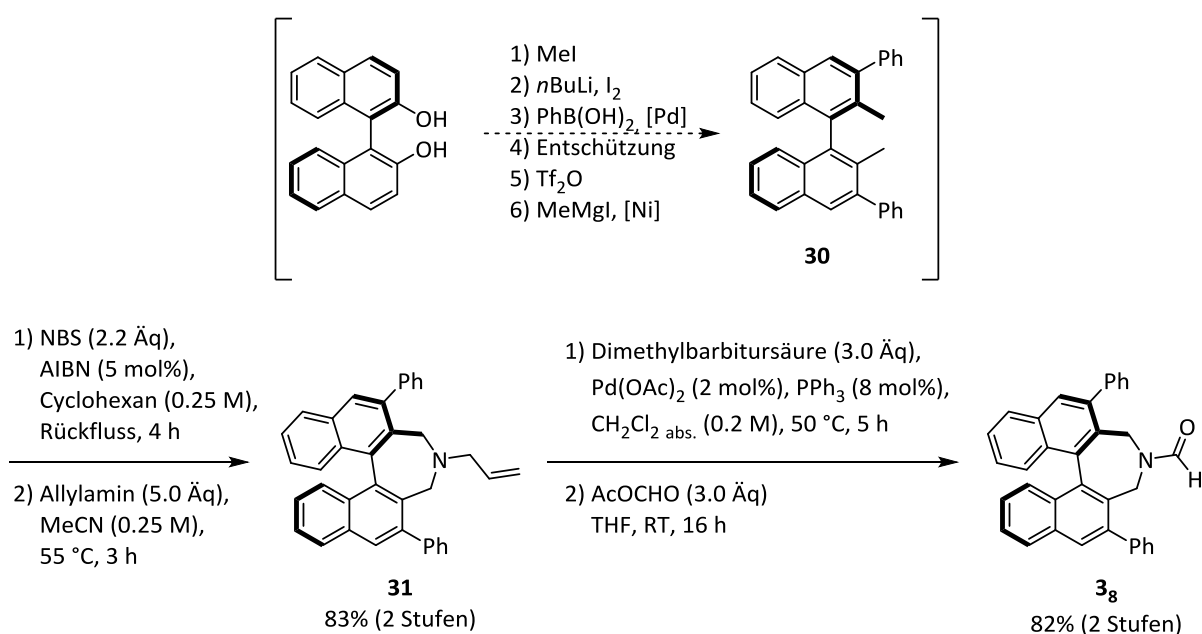
Abbildung 7: Derivate verschiedensubstituierter Azepinkatalysatoren mit unterschiedlichen Substitutionsmustern.

Die Synthese des unsubstituierten Azepinderivates **29** wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von Maruoka durchgeführt (Schema 62).^[103,110] Dazu wurde (*R*)-BINOL mit Pyridin und TiF_2O ins Bis-*O*-Triflat überführt, dieses direkt mit MeMgI in einer Kumada-Kupplung zum Dimethylbinaphthalin **26** umgesetzt und anschließend mit NBS radikalisch bromiert. Der Ringschluss erfolgte mit Allylamin zum 7-gliedrigen Ring **28**, der anschließend Pd-katalysiert entschützt wurde. Das freie Amin **29** wurde von Peter Huy mit dem Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (AcOCHO , **AAV III**), formyliert und im Zuge dieser Arbeit zusammen mit den später synthetisierten Derivaten auf seine Aktivität getestet (Tabelle 8).



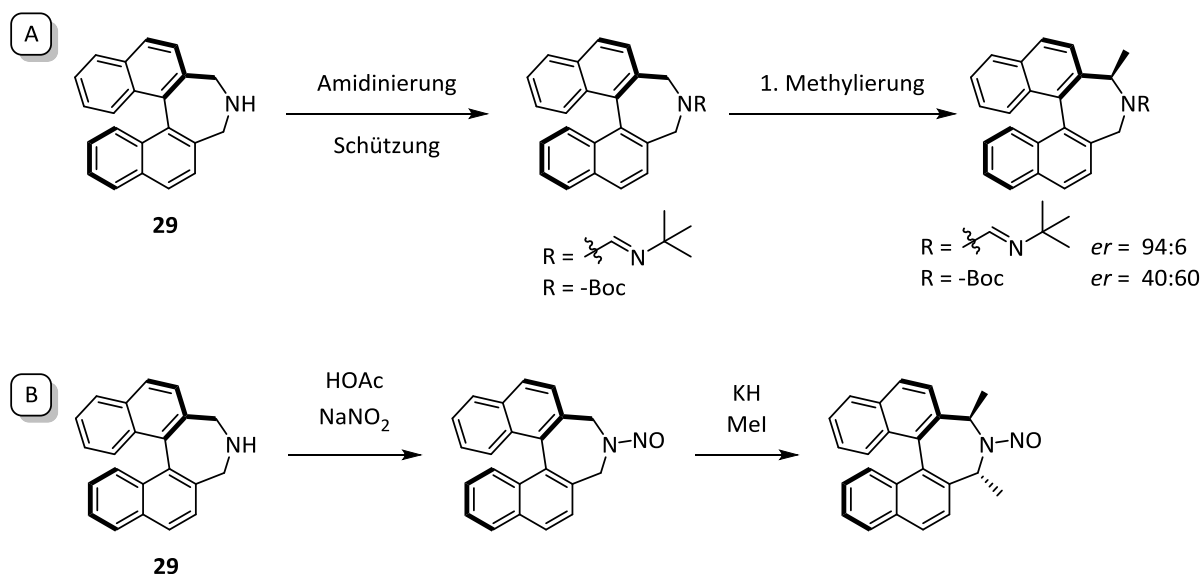
Schema 62: Synthese des Dinaphthoazepinderivates **29**.

Ebenfalls ausgehend von (*R*)-BINOL synthetisierte Yvonne Kaiser im Rahmen ihrer Vertiefungsarbeit in einer modifizierten Synthese gemäß Maruoka das in 3- und 3'-phenylsubstituierte Binaphthylderivat **30**, wie in Schema 63 dargestellt.^[110] Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde Verbindung **30** in Analogie zu der Synthese der unsubstituierten Verbindung **26** in das Formylazepin **3₈** überführt. So wurde **30** zunächst radikalisch bromiert und anschließend mit Allylamin zum Azepinderivat **31** umgesetzt. Die Allylschutzgruppe wurde dann Pd-katalysiert abgespalten und das so erhaltene freie Amin mit AcOCHO zur Zielverbindung **3₈** formyliert.



Schema 63: Synthese des 3,3'-disubstituierten Dinaphthoazepinderivates **3₈**.

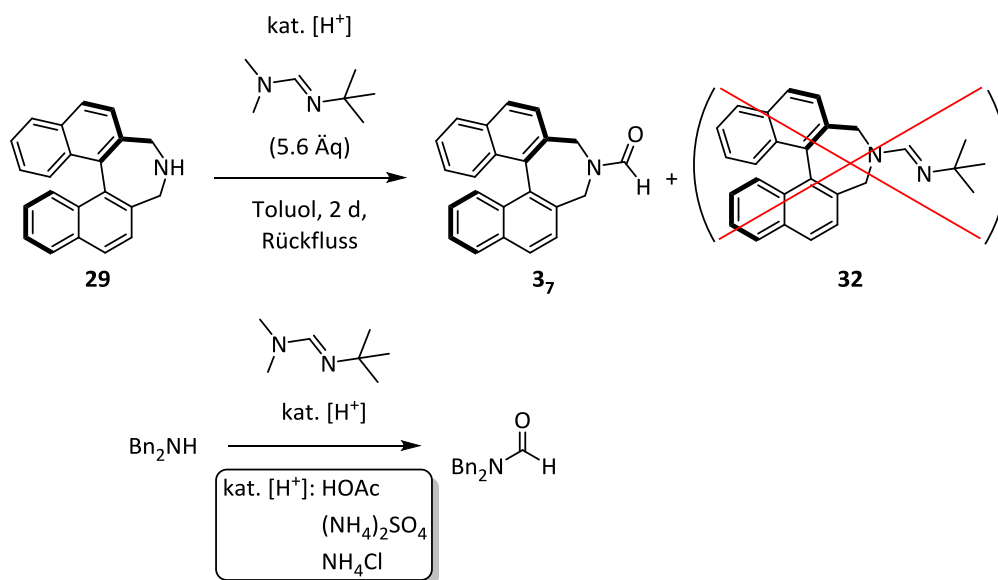
Weiterhin wurde in Analogie zu den Protokollen von Meyers und Widhalm das Azepinderivat **3₉** mit zwei Methylgruppen an den CH₂-Gruppen des Azepincyclus synthetisiert.^[111,112] Da bereits beide Arbeitsgruppen den dirigierenden Einfluss der funktionellen Gruppe am Stickstoff auf die Diastereoselektivität der ersten Methylierung untersucht haben (Schema 64, Methode A), wurde zunächst versucht, eine Amidgruppe am Azepinstickstoff einzuführen. Durch die Amidgruppe wurden deutlich bessere Diastereomerenüberschüsse (*dr* = 94:6) erzielt, als mit einer Boc-Schutzgruppe (*dr* = 40:60). Eine Alternative stellte die von Rychnovsky beschriebene Synthese dar, die jedoch aufgrund der späteren Abspaltung einer Nitrosogruppe durch HCl präparativ aufwändiger ist (Schema 64, Methode B).^[113]



Schema 64: A. Diastereoselektivitäten bei der ersten Methylierung von Amin **29**.

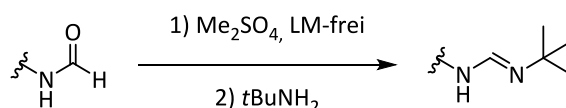
B Alternativroute.^[111–113]

Nachdem die Einführung der Amidgruppe zum Derivat **32** nach der Literaturvorschrift^[112] nicht reproduziert werden konnte und als Hauptprodukt nur das durch Hydrolyse gebildete Formamid **3₇** entstand, wurde Dibenzylamin als Testsubstrat verwendet, um die Reaktion weiter zu optimieren. Dazu wurden in Analogie zur Literatur unterschiedliche Protonenquellen gewählt.^[114,115] Jedoch führte auch dies nur zum entsprechenden *N,N*-Dibenzylformamid als Hauptprodukt.



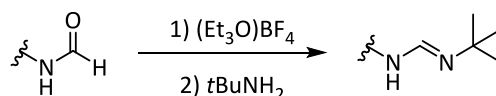
Schema 65: Versuchte Einführung der Amidgruppe nach Literaturbedingungen mit unterschiedlichen Protonenquellen.^[114,115]

Eine weitere literaturbekannte Methode zur Synthese von substituierten Derivaten beschreibt die Umsetzung eines Formamids mit Dimethylsulfat unter lösungsmittelfreien Bedingungen bei hoher Temperatur, die anschließende Zugabe von *tert*-Butylamin bei 0 °C und die erneute Erwärmung der Reaktionslösung.^[115] Dazu wurde *N,N*-Dibenzylformamid nach **AAV III** (Kapitel 6.2) als Testsubstrat hergestellt und unter den beschriebenen Literaturbedingungen umgesetzt, wobei das gewünschte Formamidin laut NMR-Analysen nur in geringen Mengen entstand. Die Übertragung dieser Bedingungen auf das Azepin **29** führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **32**. Um die Reaktionsführung zu überprüfen wurde DMF gemäß dieser Vorschrift mit Dimethylsulfat und *tert*-Butylamin umgesetzt, wobei sich quantitativ das gewünschte *N,N*-Dimethyl-*N'*-*tert*-butylformamidin bildete und somit ein präparativer Fehler in der Reaktionsführung unwahrscheinlich scheint.



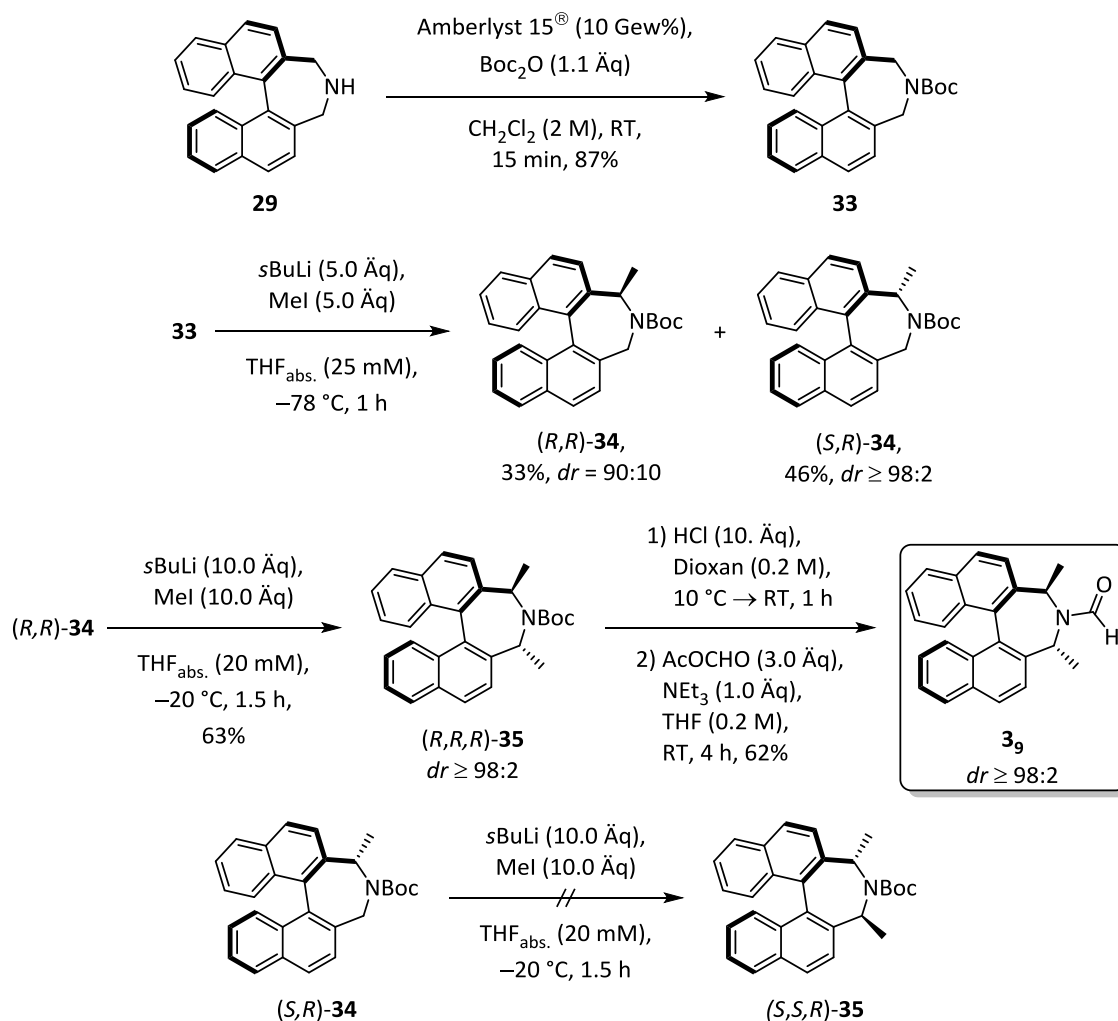
Schema 66: Synthese von Formamidinen ausgehend von Formamiden mit Me₂SO₄ und tBuNH₂.^[115]

Eine weitere Umsetzung von Formamiden zu Amidinen stellt die Verwendung von Triäthyl-oxoniumtetrafluoroborat und *tert*-Butylamin über die Generierung des entsprechenden Imidatsalzes dar.^[114] Während diese Reaktionsbedingungen für Dibenzylformamid noch zu hohen Ausbeuten des entsprechenden Amidins führten, wurde auch hier bei der Reaktion von Azepin **29** mit dem Meerweinsalz kein Azepinformamidin **32** beobachtet. Da die Synthese des Formamidins **32** auf diese Weise nicht realisiert werden konnte und die Priorität im Erhalt der Endverbindung zur Testung als Katalysator lag, wurde die Synthese mit dem Boc-geschützten Azepinderivat **33** durchgeführt, obwohl diese Route in schlechteren Stereoselektivitäten verläuft.



Schema 67: Synthese von Formamidinen mit (Et₃O)BF₄ und tBuNH₂.

Zunächst wurde das freie Amin **29** mit Amberlyst 15® Boc-geschützt und **33** dann in Analogie zum Literaturprotokoll in Gegenwart von *s*BuLi und MeI methyliert.^[112] Wie bereits von Meyers berichtet, wurde das Rohprodukt als eine Stereoisomerenmischung im Verhältnis 59:41 zu Ungunsten des erwünschten Diastereomers (*R,R*)-**34** erhalten. Nach chromatographischer Trennung der beiden Diastereomere wurde (*R,R*)-**34** erneut methyliert, die Boc-Gruppe sauer abgespalten und das freie Amin zur Zielverbindung **39** formyliert. Die Synthese der entsprechenden diastereomeren Verbindung (*R,S,S*)-**35** war nicht erfolgreich, da unter den vorher angegebenen Bedingungen nur wenig Umsatz beobachtet wurde und die weitere Umsetzung nicht näher charakterisierte Nebenprodukte lieferte.



Schema 68: Synthese des zweifach methylierten Azepinderivates **3₉**.

Um die Konfiguration der Methylgruppen an den α -Kohlenstoffen des Azepincyclus **3₉** zu verifizieren, wurde eine Röntgenstrukturanalyse der Verbindung aufgenommen, die in der folgenden Abbildung 8 dargestellt ist. Dabei lässt sich deutlich erkennen, dass die Struktur der angenommenen Konfiguration von **3₉** entspricht.

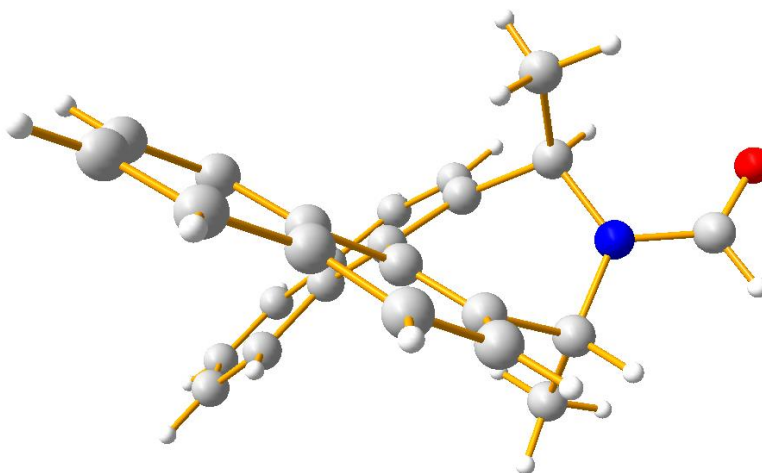
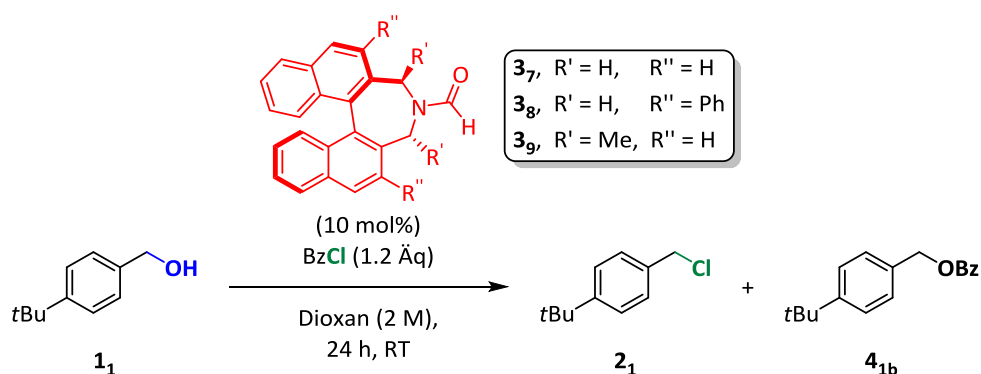


Abbildung 8: Röntgenstrukturanalyse des dimethylierten Azepinderivates **3₉**.

Ergebnisse und Diskussion

Im Aktivitätsscreening der drei Azepinderivate zeigte sich deutlich (Tabelle 8), dass das unsubstituierte Formylazepin **3₇** wie erwartet am aktivsten war. Unter Standardbedingungen wurde vollständiger Umsatz erreicht und das Chlorid **2₁** mit einer Selektivität **2₁/4_{1b}** von 94:6 in 82%iger Ausbeute erhalten (Eintrag 1). Bei den beiden substituierten Katalysatoren **3₈** und **3₉** wurde unter Standardbedingungen jeweils kein vollständiger Umsatz erzielt, wobei das Chlorid **2₁** in einer moderaten Ausbeute von 46% mit einer Selektivität von 75:25 bzw. 80:20 entstand (Einträge 2+3).

Tabelle 8: Aktivitätsscreening der Formylazepinderivaten **3_{7-3₉}** unter Standardbedingungen.



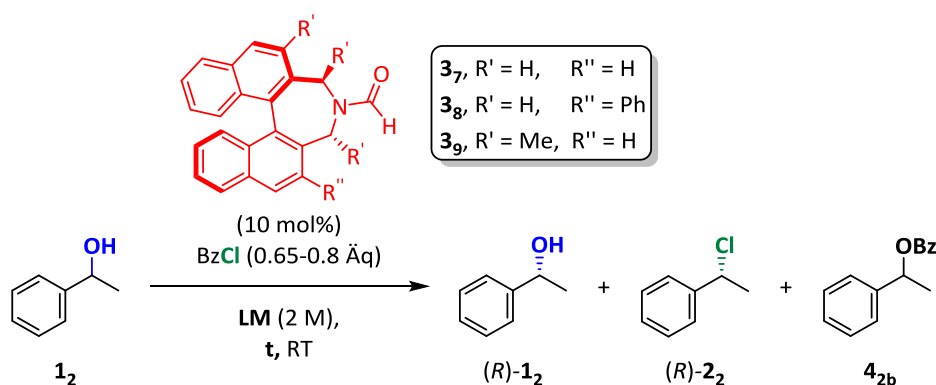
Eintrag	Kat.	A [%] ^a 2₁	Verhältnis ^b 2₁/4_{1b}	U [%] ^b
1	3₇	82	94:6	≥98
2	3₈	46	75:25	75
3	3₉	46	80:20	68

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2₁/4_{1b}** und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Anschließend wurden die verschiedenen substituierten Azepinderivate unter variierenden Bedingungen in der Racematspaltung von 1-Phenylethanol eingesetzt. Dabei sollte der Einfluss der Katalysatoren mit chiralem Rückgrat und unterschiedlichen Substitutionsmustern untersucht werden. Der unsubstituierte Katalysator **3₇** als Referenz lieferte sowohl das Chlorid **2₂**, als auch den Alkohol **1₂** bei einem Umsatz von 46% als Racemate (Eintrag 1). Wie bereits durch das Aktivitätsscreening bestätigt, sind die substituierten Katalysatoren weniger aktiv und so wurde mit **3₈** nach 24 h Reaktionszeit lediglich ein Umsatz von 5% beobachtet (Eintrag 2). Der geringe Umsatz führte zwar zu einem erhöhten ee-Wert des Chlorids **2₂** und 0%ee für den Alkohol **1₂**, aber ist präparativ nicht sinnvoll. Deshalb wurde die Reaktion noch mit anderen Lösungsmitteln und verlängerter Reaktionszeit durchgeführt (Einträge 3 und 4). Dabei konnte festgestellt werden, dass in Benzol als Lösungsmittel nach 3 Tagen 45% Umsatz; aber nur zwischen 6%ee und 14%ee erreicht wurden. In CH₂Cl₂ als Lösungsmittel verlief die Reaktion schneller, da bereits nach 4 d einen Umsatz von 90% beobachtet wurde. Auch hier war die Enantiodifferenzierung sehr gering, was sich mit 4-6%ee äußerte. Die Tatsache, dass lediglich 0.8 Äq BzCl eingesetzt wurden, aber in CH₂Cl₂ ein Umsatz des Alkohols **1₂** von 90% beobachtet wurde, lässt sich durch die Bildung des Kondensationsproduktes des Alkohols, dem Di-(1-phenylethyl)ether, erklären.

Da die beiden substituierten Katalysatoren **3₈** und **3₉** im Aktivitätsscreening ähnliche Reaktivitäten zeigten, wurde das Screening mit **3₉** ebenfalls nach 3 d Reaktionszeit abgebrochen. Hier wurde jedoch lediglich 26% Umsatz erzielt mit *ee*-Werten zwischen 8%*ee* im Alkohol **1₂** und 21%*ee* im Chlorid **2₂**. Folglich lieferten diese präparativ aufwändigen Katalysatoren nicht die gewünschten Ergebnisse in der Racematspaltung, so dass eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Erhöhung der *ee*-Werte nicht als sinnvoll betrachtet wurde und diese Formylkatalysatoren mit Dinaphthylazepinrest ebenfalls nicht weiterverfolgt wurden.

Tabelle 9: Screeningreaktionen zur Racematspaltung von 1-Phenylethanol mit verschiedenen Formylazepinderivaten.

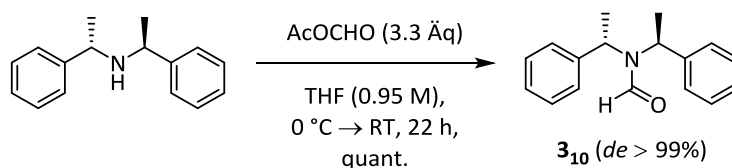


Eintrag	Kat.	t	LM	A [%] ^{a,c} (<i>R</i>)- 1₂	A [%] ^{a,c} (<i>R</i>)- 2₂	Verhältnis ^b 2₂ / 4_{2b}	U [%] ^b
1 ^d	3₇	24 h	MTBE	48 (2% <i>ee</i>)	37 (0% <i>ee</i>)	95:5	46
2	3₈	23 h	Et ₂ O	91 (0% <i>ee</i>)	4 (24% <i>ee</i>)	n.b.	5
3	"	3 d	Benzol	57 (6% <i>ee</i>)	30 (14% <i>ee</i>)	84:16	45
4	"	4 d	CH ₂ Cl ₂	9 (6% <i>ee</i>)	65 (4% <i>ee</i>)	89:11	90
5	3₉	3 d	Et ₂ O	69 ^e (8% <i>ee</i>)	16 ^e (21% <i>ee</i>)	82:18	26

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2₂**/**4_{2b}** und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt. d. Reaktion von Peter Huy durchgeführt. e. als Hauptenantiomere entsteht hier (*S*)-**1₂** bzw. (*S*)-**2₂**.

4.1.7 Ψ -C₂-symmetrische, acyclische Formamide und Chlorierungsreagenzien

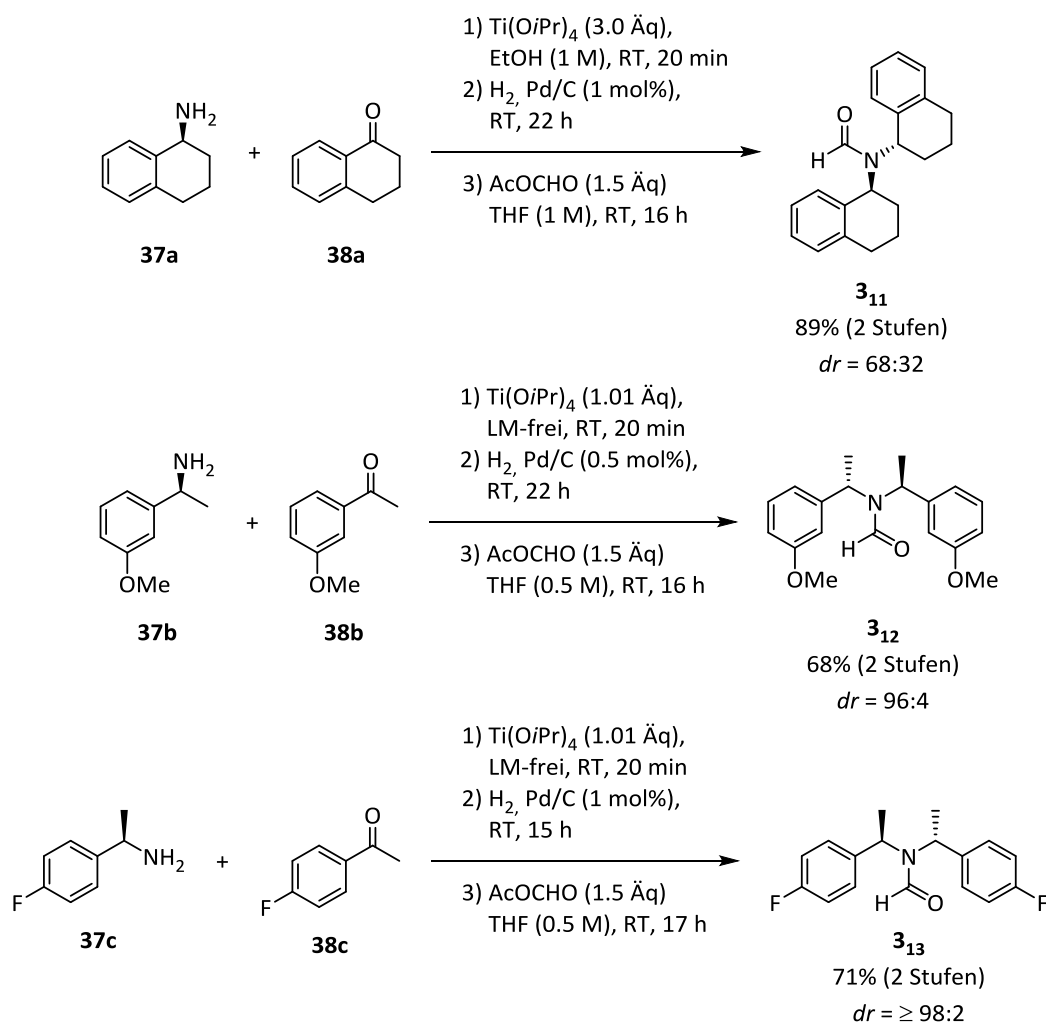
Anhand von Vorarbeiten durch Peter Huy wurde das Ψ -C₂-symmetrische *N,N*-Bis((*S*)-1-phenylethyl)formamid (**3₁₀**) als Katalysator in der Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**1₂**) mit moderaten Enantioselektivitäten von ca. 20%*ee* eingesetzt.^[83] Zur Synthese der Verbindung **3₁₀** wurde das chirale *N,N*-Bis((*S*)-1-phenylethyl)amin mittels gemischtem Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid in quantitativer Ausbeute formyliert (Schema 69).



Schema 69: Synthese von *N,N*-Bis((*S*)-1-phenylethyl)formamid (**3₁₀**).

Nachdem mit dem einfachen chiralen Formamid **3₁₀** eine Verbesserung der Enantioselektivität bei der Racematspaltung von 1-Phenylethanol erzielt werden konnte, wurden noch weitere Ψ -C₂-symmetrische Formamide synthetisiert (Schema 70). So wurden im Zuge dieser Arbeit gemäß Literaturprotokollen verschiedene chirale sekundäre Amine in einer Eintopfreaktion hergestellt und anschließend mit dem gemischten Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (AcOCHO) formyliert (**AAV III**).^[116–118]

Zunächst wurde das chirale Amin **37a** in Analogie zur Literatur mit 1-Tetralon (**38a**) in Gegenwart von Ti(O*i*Pr)₄ zum Imin umgesetzt und dieses anschließend mit H₂ und Pd/C zum entsprechenden freien Amin hydriert. Dieses wurde dann weiter mit dem gemischten Anhydrid AcOCHO zum Formamid **3₁₁** umgesetzt. Die chromatographische Abtrennung des ungewünschten Diastereomers war nicht möglich, so dass das Formamid **3₁₁** mit einem *dr*-Wert von 68:32 isoliert wurde. In Analogie dazu wurde (*S*)-1-(3-Methoxyphenyl)-1-ethylamin (**37b**) mit 3-Methoxyacetophenon in zwei Stufen zum entsprechenden freien Amin umgesetzt und nach Formylierung wurde der chirale Katalysator **3₁₂** erhalten. Dieser konnte mit einem deutlich besseren *dr*-Wert von 96:4 isoliert werden, wobei die chromatographische Abtrennung des unerwünschten Diastereomers nicht vollständig möglich war. Das *N,N*-Bis((*R*)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl)formamid (**3₁₃**) wurde enantiomerenrein synthetisiert. Die Konfiguration der Diastereomere wird in Analogie zum Literaturprotokoll, wie in Schema 70 dargestellt, angenommen. Dafür spricht sowohl der Einsatz der enantiomerenreinen Amine, als auch die Tatsache, dass die Verbindungen **3₁₁** und **3₁₂** optische Drehwerte im Betrag über 150 aufweisen, dass eine *meso*-Verbindung ausgeschlossen werden kann. Weiterhin entsprechen die spektroskopischen Daten von **3₁₃** der Literatur.^[119]

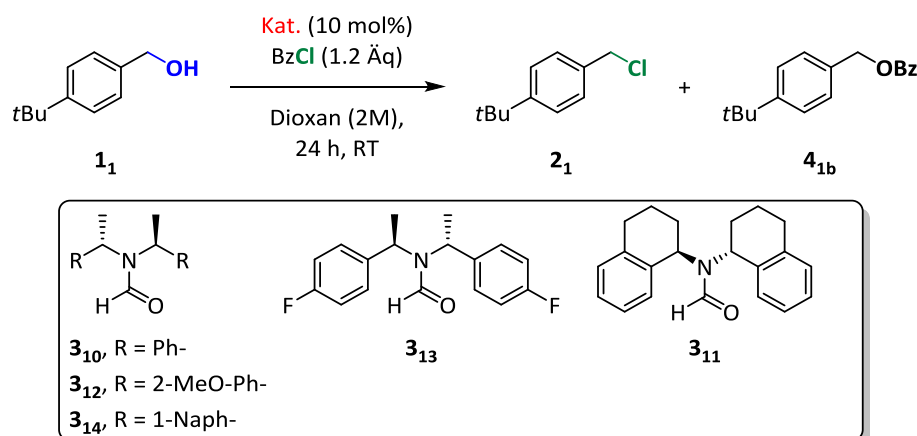


Schema 70: Synthese verschiedener einfacher Ψ -C₂-symmetrischer Katalysatoren.

Anschließend wurden die zuvor synthetisierten Katalysatoren mit dem von Ben Zoller während seiner Vertiefungsarbeit hergestellten Formamid **3₁₄** auf ihre Aktivität untersucht (Tabelle 10). Die Ergebnisse wurden mit dem bereits zuvor getesteten *N,N*-Bis((*S*)-1-Phenylethyl)formamid verglichen (Eintrag 1). Dabei konnte beobachtet werden, dass sich die Katalysatoren **3₁₄**³ und **3₁₁** mit den Naphthyl- bzw. Tetrahydronaphthylrest sowohl in Ausbeute an Chlorid **2₁** als auch im Umsatz nahezu identisch verhielten und lediglich in letzterem Fall eine schlechtere Selektivität **2₁/4_{1b}** beobachtet wurde (Einträge 2 und 3). Im Vergleich dazu war das 4-Methoxyphenylformamid **3₁₂** in dieser Serie mit einem Umsatz von 73% und einer Ausbeute an Chlorid **2₁** von 65% am aktivsten (Eintrag 4). Das Fluorophenylethylformamid **3₁₃** verhielt sich ähnlich zum Phenylethylformamid **3₁₀**, wobei deutlich weniger Ester **4_{1b}** als Nebenprodukt entstand (Eintrag 5).

³ Formamid **3₁₄** wurde von Ben Zoller im Rahmen seiner Vertiefungsarbeit synthetisiert.

Tabelle 10: Aktivitätsscreening verschiedener Ψ -C₂-symmetrischer Katalysatoren.



Eintrag	Katalysator	A [%] ^a 2 ₁	Verhältnis ^b 2 ₁ / 4 _{1b}	U [%] ^b
1 ^c	3 ₁₀	38	57:43	66
2 ^d	3 ₁₄	35	72:38	53
3	3 ₁₁	35	66:34	53
4	3 ₁₂	57	75:25	73
5	3 ₁₃	40	67:33	65

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2**₁/**4**_{1b} und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Reaktion von Peter Huy durchgeführt. d. Katalysator von Ben Zoller synthetisiert.

Weiterhin wurden nicht nur unterschiedliche Ψ -C₂-symmetrische Katalysatoren hinsichtlich ihrer Aktivität getestet, sondern auch das Chlorierungsreagenz variiert werden (Tabelle 11). Folglich wurden verschiedene kommerziell erhältliche Chloroformiate in der Modellreaktion mit 4-*tert*-Butylbenzylalkohol (**1**₁) und FPyr als Katalysator umgesetzt. Diese könnten als ein weiterer Parameter die Enantioselektivität der Umsetzung von Alkoholen zu Chloriden beeinflussen. Dabei konnte bereits in Vorarbeiten beobachtet werden, dass Chloroformiate ebenfalls zur Chlorierung eingesetzt werden können, da mit Phenylchloroformiat (PCF) im Vergleich zu BzCl ähnliche Ausbeuten und Stereoselektivitäten **2**₁/**4**_{1d} erreicht wurden (Einträge 1 und 2).^[83] Folglich wurden im Zuge dieser Arbeit sowohl unterschiedliche, verzweigte Alkylchloroformiate, als auch aromatische mit elektronenschiebenden bzw. -ziehenden Substituenten untersucht (Tabelle 11).

Bei der Verwendung von Methylchloroformiat führten deutlich erhöhte Temperaturen (40-60 °C) nicht zu vollständigem Umsatz (Einträge 3 und 4), aber zu guten Verhältnissen von Chlorid **2**₁ zu Methyl-(1-Phenylethyl)carbonat (91:9). Isobutylchloroformiat (IBCF) lieferte erst bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C vollständigen Umsatz mit guten Selektivitäten (Einträge 5 bis 7). Mit *neo*-Pentylchloroformiat konnte bei RT nur ein Umsatz von 42% erzielt werden (Eintrag 8). So wären bei den aliphatischen Chloroformaten deutlich höhere Temperaturen nötig, um präparativ sinnvollere Ausbeuten zu erreichen. Durch Vorarbeiten konnte jedoch gezeigt werden, dass erhöhte Temperaturen die Entstehung des Carbonats als Nebenprodukt begünstigen. Außerdem führt dies bei der enantioselektiven Chlorierung von 1-Phenylethanol zu

schlechteren Stereoselektivitäten und somit wurden die drei genannten Chloroformiate als ungeeignet zum Einsatz in Racematspaltungen betrachtet.^[83]

Mit 4-Methoxyphenylchloroformiat (4-MPCF) entstanden 88% des Chlorids **2₁** und das entsprechende Carbonat **4_{1d}** wurde nur als Nebenprodukt gebildet (Eintrag 10). Bei der Verwendung von 4-Nitrophenylchloroformiat (4-NPCF) konnte das Chlorid **2₁** lediglich in 61%iger Ausbeute beobachtet werden, da das Carbonat **4_{1d}** in signifikanten Mengen entstand (Verhältnis **2₁/4_{1d}** = 62:38), was vermutlich auf die deutlich erhöhte Reaktivität durch die elektronenziehende Nitrogruppe zurückzuführen ist (Eintrag 11). Sowohl mit 4-MPCF als auch mit 4-NPCF konnte jeweils vollständiger Umsatz erreicht werden. Folglich könnte die Reaktionstemperatur unter Einsatz der beiden aromatischen Chloroformiate vermutlich noch weiter gesenkt werden, um auch über die Temperatur noch einen weiteren Einfluss auf die spätere Racematspaltung von 1-Phenylethanol zu haben.

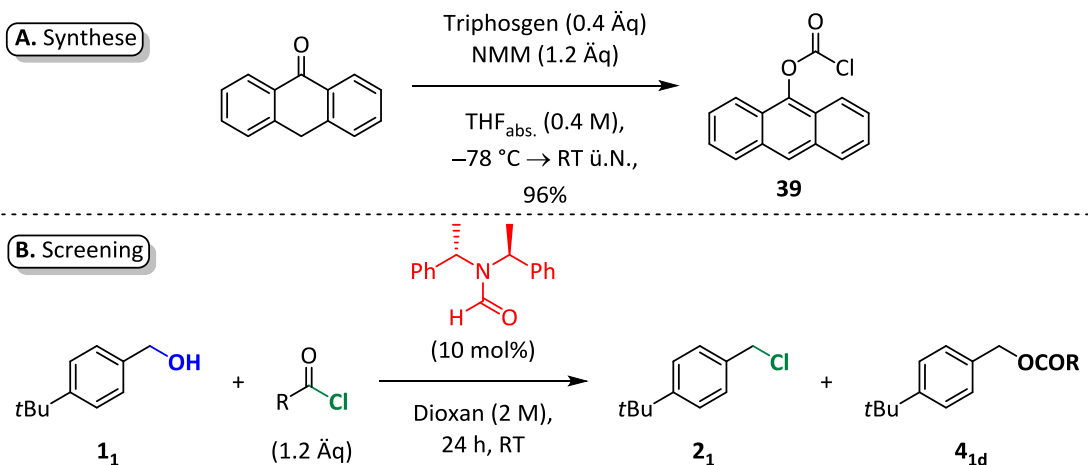
Tabelle 11: Screening verschiedener Chloroformiate als Chlorierungsreagenzien.

Eintrag	R	T [°C]	A [%] ^a 2₁	Verhältnis ^b 2₁/4_{1d}	U [%] ^b
1 ^c	Ph	RT	96	96:4	≥98
2 ^c	PhO	RT	92	94:6	≥98
3	MeO	40	59	92:8	66
4	"	60	70	91:9	78
5	<i>i</i> BuO	RT	48	97:3	49
6	"	40	85	≥98:2	85
7	"	60	≥98	≥98:2	≥98
8	<i>neo</i> -PenO	RT	36	95:5	42
9	MeCH(Cl)O	RT	27	96:4	36
10	4-MeO-PhO	RT	88	96:4	≥98
11	4-NO ₂ -PhO	RT	61	62:38	≥98

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2₁/4_{1d}** und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Reaktion von Peter Huy durchgeführt.

Zusätzlich wurde durch Peter Huy eine Chloroformiatsynthese optimiert und bereits eine Vielzahl verschiedener Derivate hergestellt, um durch die individuellen Reaktivitäten einen kontrolliertere Steuerung der Reaktionsbedingungen zu ermöglichen.^[83] Im Zuge dieser Arbeit wurde die Synthese zur Gewinnung von 9-Anthracenylchloroformiat (**39**) angewendet (Tabelle 12). Dieses wurde dann zusammen mit anderen Chloroformiaten in der Modellreaktion getestet (Tabelle 12). Da *N,N*-Bis((*S*)-1-Phenylethyl)Formamid (**3₁₀**) ausgehend vom entsprechenden kommerziell erhältlichen Amin über Formylierung am einfachsten zugänglich war und die besten Enantioselektivitäten lieferte, wurde dieses als Katalysator eingesetzt.

Tabelle 12: A. Synthese von 9-Anthracenylchloroformiat mit Triphosgen und
B. Reaktivitätsscreening verschiedener synthetisierter Chloroformiate.



Eintrag	R	A [%] ^a 2₁	Verhältnis ^b 2₁/4_{1d}	U [%] ^b
1	PhO	92	94:6	≥98
2	1-NaphO ⁴	88	92:8	≥98
3	9-Anthracenylo	92	96:4	≥98
4	2-NO ₂ -PhO ⁵	7	n.b.	8

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2₁/4_{1d}** und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Die beiden Chloroformiate mit Naphthyl- bzw. Anthracenylrest zeigten das Chlorid **2₁** bei vollständigem Umsatz in sehr guter Ausbeute und guten Selektivitäten **2₁/4_{1d}** (92:8 bzw. 96:4, Einträge 2 und 3). Die Ergebnisse sind vergleichbar mit PCF (Eintrag 1). Mit 2-Nitrophenylchloroformiat wurde unter den Standardbedingungen nur ein Umsatz von 8% erzielt. Im Vergleich dazu war kommerziell erhältliches 4-Nitrophenylchloroformiat sehr aktiv und lieferte unter Standardbedingungen vollständigen Umsatz (siehe Tabelle 11, Eintrag 11).

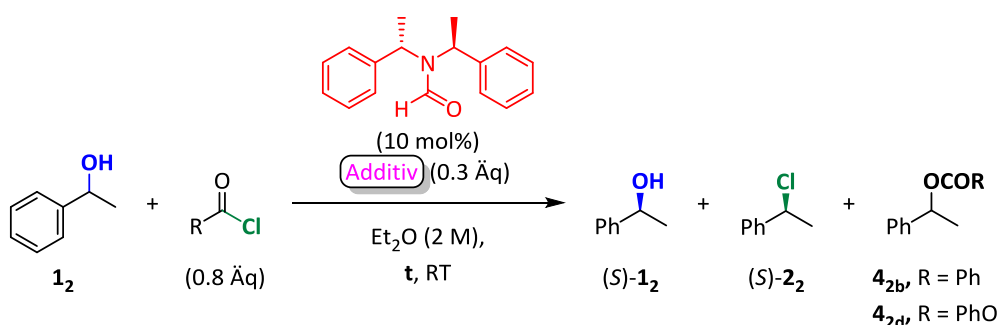
Wie bereits erwähnt konnte das Ψ -C₂-symmetrische Formamid **3₁₀** in Vorarbeiten bereits als potenter Katalysator für die Racematspaltung von 1-Phenylethanol mit BzCl identifiziert werden (Tabelle 13, Eintrag 1).^[83] Außerdem konnte im Aktivitätsvergleich gezeigt werden, dass BzCl und PCF ähnliche Ergebnisse lieferten (Tabelle 11). Also wurde im Folgenden eine Racematspaltung mit PCF durchgeführt (Eintrag 2). Dabei konnte beobachtet werden, dass das Chlorid nach kürzerer Reaktionszeit mit ähnlichem Umsatz einen verbesserten Enantiomerenüberschuss zeigte (Einträge 1 und 2). Um die Hypothese zu überprüfen, ob das während der Reaktion freiwerdende Phenol einen Einfluss auf die Enantioselektivität hat, wurden anschließend unterschiedliche Phenole als Additive zur Reaktion gegeben (Einträge 3 bis 5). Diese hatten jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die *ee*-Werte. Um auszuschließen, dass der pH-Wert während der Racematspaltung einen Einfluss auf die Enantiomerenüberschüsse hat, wurde der Reaktion 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin als Base zugesetzt (Einträge 6 und 7). Aber auch hier konnte

⁴ 1-Naphthylchloroformiat wurde von Ben Zoller synthetisiert.

⁵ 2-Nitrophenylchloroformiat (2-NO₂-PCF) wurde von Peter Huy synthetisiert.

außer einer Verschlechterung der Verhältnisse Chlorid **2₂**/Carbonat **4_{2d}** keine Auswirkungen beobachtet werden. 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin wurde hier als Base eingesetzt, da diese im Gegensatz zu anderen Basen wie z. B. NEt₃, DIPEA die Bildung von Chloriden nicht inhibiert und bereits durch andere Arbeitsgruppen in ähnlichen Transformationen eingesetzt wurde.^[2,65,69,83] Folglich hatten die eingesetzten Additive keinen Einfluss auf die Enantiomerenüberschüsse während der Racematspaltung.

Tabelle 13: Screening zum Einfluss verschiedener Additive auf die Enantioselektivität der Racematspaltung von 1-Phenylethanol.



Eintrag	R	Additiv	t	A [%] ^{a,c} (S)- 1₂	A [%] ^{a,c} (S)- 2₂	Verhältnis ^b 2₂/4_{2d}	U [%] ^b
1	Ph	/	7 d	41 (22% <i>ee</i>)	27 (28% <i>ee</i>)	82:18	47
2	PhO	/	64 h	50 (28% <i>ee</i>)	27 (41% <i>ee</i>)	77:23	44
3	"	PhOH	3 d	59 (28% <i>ee</i>)	27 (46% <i>ee</i>)	73:27	38
4	"	4-MeO-PhOH	"	52 (36% <i>ee</i>)	30 (44% <i>ee</i>)	81:19	43
5	"	4-O ₂ N-PhOH	"	50 (36% <i>ee</i>)	33 (38% <i>ee</i>)	85:15	47
6	"	2,6-Di- <i>t</i> BuPy	"	48 (13% <i>ee</i>)	16 (30% <i>ee</i>)	46:54	44
7	Ph	"	7 d	45 (19% <i>ee</i>)	29 (38% <i>ee</i>)	65:35	51

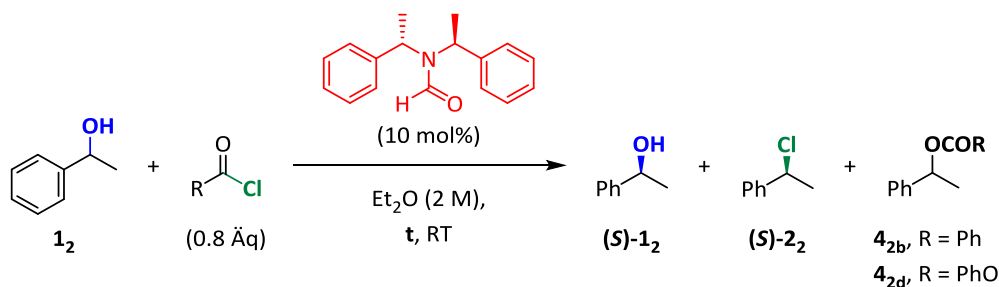
a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Umsatz und Verhältnis **2₂/4_{2d}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt.

Da die beiden aromatischen Chloroformiate 4-MPCF und 4-NPCF gemäß dem Reaktivitäts-screening am sinnvollsten erschienen (Tabelle 11) wurden diese in einer Racematspaltung von 1-Phenylethanol eingesetzt (Tabelle 14). Wie anhand eines ausgewählten Beispiels deutlich wird, verbesserte sich der *ee*-Wert durch den Einsatz von 4-MPCF im Vergleich zu PCF nicht (Einträge 1 und 2). Wie bereits zuvor gezeigt ist 4-NPCF deutlich reaktiver und so konnte bereits nach 3 d bei RT ein Umsatz von 90% beobachtet werden (Eintrag 3). Anschließend wurde die Temperatur deutlich verringert um die Reaktion zu verlangsamen, aber auch bei 0 °C wurde nach 24 h ein Umsatz von 68% erreicht (Eintrag 4). Das beste Ergebnis konnte nach 3 d bei einer

Ergebnisse und Diskussion

Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einem Umsatz von 52% erzielt werden. Es wurden 36% Chlorid (*S*)-**2**₂ mit einem Enantiomerenüberschuss von 52%*ee* und der Alkohol (*S*)-**1**₂ in 46%iger Ausbeute mit 48%*ee* gebildet. Da die Nitrogruppe zu einem Anstieg der Enantiomerenverhältnisse führte wurde auch 4-Nitrobenzoylchlorid getestet, aber dabei konnte nur wenig Umsatz und eine schlechte Selektivität zwischen Chlorid und dem entsprechenden 4-Nitrobenzoat ((*S*)-**2**₂/**4**₂) beobachtet werden (nicht gezeigt).

Tabelle 14: Reagenzienscreening verschiedener Chloroformiate.



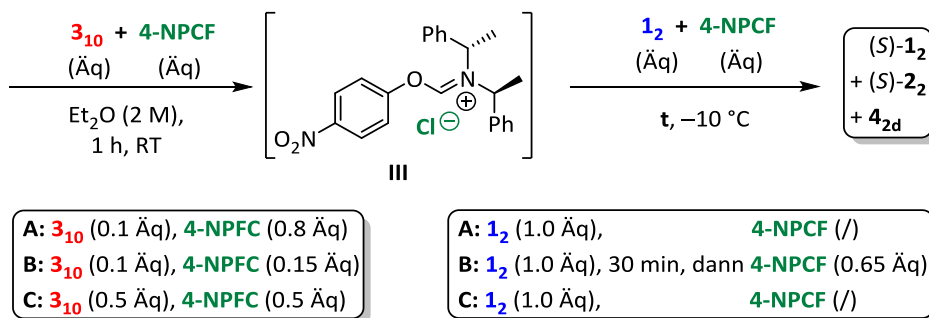
Eintrag	R	t	A [%] ^{a,c} (<i>S</i>)- 1 ₂	A [%] ^{a,c} (<i>S</i>)- 2 ₂	Verhältnis ^b 2 ₂ / 4 ₂	U [%] ^b
1	PhO	64 h	50 (28% <i>ee</i>)	27 (41% <i>ee</i>)	77:23	44
2	4-MeO-PhO	5 d	48 (32% <i>ee</i>)	34 (36% <i>ee</i>)	80:20	50
3	4-O ₂ N-PhO	3 d	7 (88% <i>ee</i>)	51 (20% <i>ee</i>)	86:14	90
4	"	1 d, 0 °C	32 (68% <i>ee</i>)	46 (42% <i>ee</i>)	80:20	68
5	"	3 d, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	46 (48% <i>ee</i>)	36 (52% <i>ee</i>)	80:20	52

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Umsatz und Verhältnis **2**₂/**4**_{2d} aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt.

Gemäß dem vorgeschlagenen Mechanismus (Kapitel 2.2.5) wurde anschließend der Formamidkatalysator **3**₁₀ zuerst mit 4-NPCF umgesetzt, um das postulierte chirale Vilsmeier-Haack-artige Reagenz **III** zu erzeugen. Dieses wurde ohne Isolierung mit dem Alkohol **1**₂ umgesetzt (Tabelle 15). Dazu wurden nach Methode **A** 10 mol% des Katalysators mit 0.8 Äq 4-NPCF 1 h bei RT umgesetzt und anschließend bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1-Phenylethanol versetzt. Allerdings zeigte sich in mehreren Kontrollexperimenten schlecht reproduzierbare Ergebnisse. Es konnte keine Verbesserung der Enantioselektivität während der Racematspaltung erzielt werden (Einträge 1 und 2). Weiterhin wurde nach Methode **B** 10 mol% Formamid **3**₁₀ zunächst mit einem leichten Überschuss 4-NPCF umgesetzt, um dann nach der möglichen Bildung des Intermediats **III** zunächst den Alkohol zuzugeben, bevor anschließend die verbleibende Menge 4-NPCF zugesetzt wurde. Aber auch so konnte unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nach 5 d nur 14% Umsatz erzielt werden, wobei sich die *ee*-Werte der beiden Verbindungen nicht verbesserten (Einträge 3 und 4). Anschließend wurde der Katalysator **3**₁₀ bei Methode **C** in äquimolaren Mengen mit 4-NPCF vorgerührt um dann Alkohol **1**₂ zugeben (Einträge 5 und 6). So konnte

nach 5 d ein Umsatz von 53% erzielt werden, wobei deutlich wurde, dass sich die *ee*-Werte des Alkohols (*S*)-**1₂** und Chlorids (*S*)-**2₂** nicht verbesserten, aber wesentlich weniger Carbonat **4_{2d}** als Nebenprodukt gebildet wurde (**2₂**/**4_{2d}** = 95:5). Folglich konnte auch durch eine sequentielle Zugabe der Reagenzien keine Verbesserung erzielt werden.

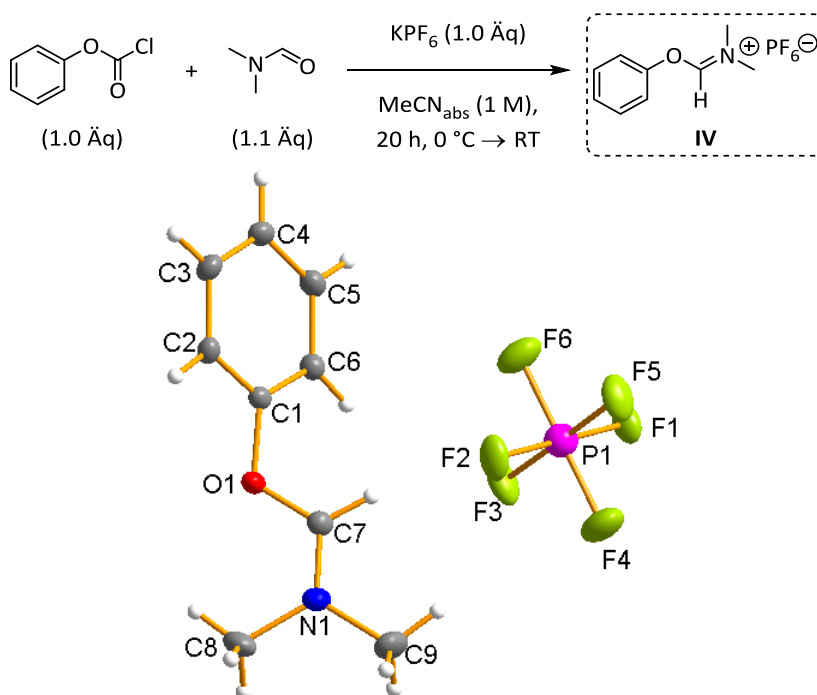
Tabelle 15: Änderung der Zugabereihenfolge und Anzahl der Äquivalente zur Erzeugung des Intermediats **III**.



Eintrag	Methode	t	A [%] ^{a,c} (<i>S</i>)- 1₂	A [%] ^{a,c} (<i>S</i>)- 2₂	Verhältnis ^b 2₂ / 4_{2d}	U [%] ^b
1	A	3 d	79 (7%ee)	10 (55%ee)	63:37	18
2	"	5 d	60 (26%ee)	21 (52%ee)	74:36	37
3	B	2 d	75 (12%ee)	15 (51%ee)	73:27	24
4	"	5 d	75 (14%ee)	16 (60%ee)	69:31	26
5	C	3 d	77 (12%ee)	20 (51%ee)	84:16	25
6	"	5 d	45 (32%ee)	41 (38%ee)	95:5	53

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Verhältnis **2₂**/**4_{2d}** und Umsatz aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt.

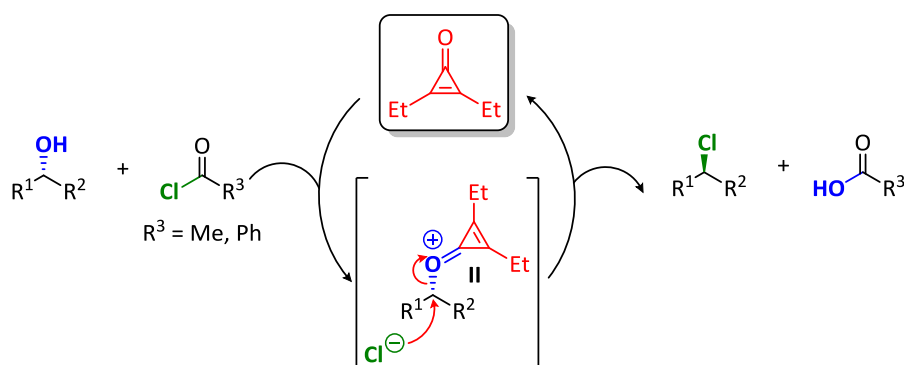
Wie bereits durch Peter Huy in NMR-Studien gezeigt wurde, können die geladenen Iminiumintermediate ausgehend von Formamiden, Alkoholen und BzCl per ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.^[2,3] Als Hinweis auf das postulierte Intermediat **III** (Tabelle 15, **A-C**) von Formamid und Chloroformiat wurde DMF mit PCF umgesetzt und das entstehende geladene Iminiumkation durch Anionenaustausch mit KPF_6 stabilisiert. So konnte die Verbindung **IV** röntgenkristallographisch nachgewiesen werden (Schema 71).



Schema 71: Synthese und Röntgenstrukturanalyse des Iminiumintermediats **IV**.

4.2 Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen^[1]

In Anlehnung an die Cyclopropenon-katalysierten Dehydroxychlorierungen von Lambert^[29,65,120] und die Formylpyrrolidin-katalysierten Substitutionen mittels BzCl^[2] oder TCT^[3] sollte im Zuge dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich diese Methoden auch kombinieren lassen. Wie durch Vorarbeiten von Julia Dräger während ihrer Bachelorarbeit gezeigt wurde, sind Cyclopropenonkatalysatoren im Vergleich zu den Formamiden katalytisch aktiver. Folglich sollte untersucht werden, ob es dadurch möglich ist (1) geringere Katalysatorladungen zu verwenden, (2) die Reaktionstemperatur zu senken und (3) AcCl als Chlorierungsreagenz einzusetzen.

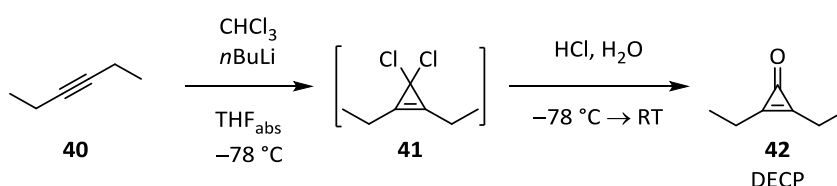


Schema 72: Allgemeines Reaktionsschema zur Umsetzung verschiedener Alkohole unter Cyclopropenonkatalyse mit dem postulierten Intermediat II.

4.2.1 Synthese von Diethylcyclopropenon (DECP)

Wie bereits durch Literatursynthesen deutlich wurde,^[121] gestaltete sich die Herstellung von Diphenylcyclopropenon (DPCP) nach Breslow als synthetisch schwierig, da diese nur mit sehr schlechten Ausbeuten realisiert werden konnte (Abschnitt 2.2.3.1). Eine Alternative lieferte das bereits in der Arbeitsgruppe von Gundersen synthetisierte Diethylcyclopropenon (DECP),^[79] das sich in präparativ sinnvollerem Ausbeuten ausgehend von 3-Hexin durch Cyclopropanierung herstellen lässt. Um eine bessere Skalierbarkeit gewährleisten zu können, wurde die Literaturvorschrift im Rahmen der vorliegenden Arbeit weiter optimiert (Tabelle 16).

Tabelle 16: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese von DECP **42**.



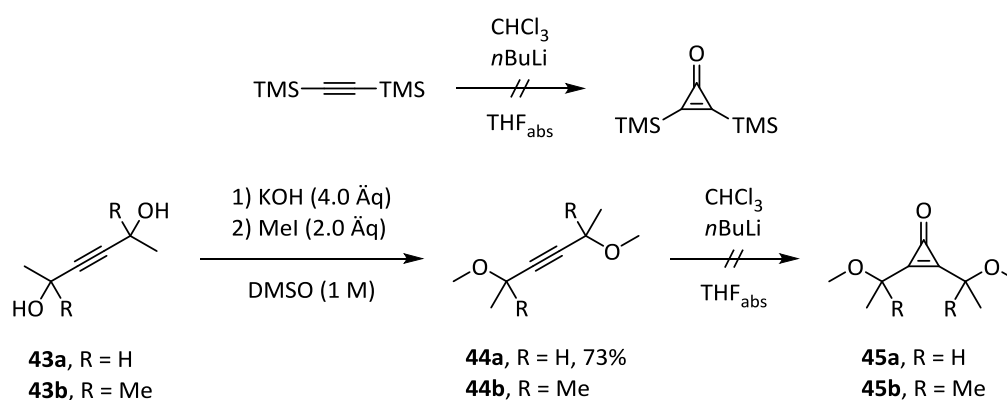
Eintrag	CHCl ₃ (Äq)	<i>n</i> BuLi (Äq)	[40] (M)	A [%] 42
1	2.6	2.3	0.4	quant. ^a
2	"	"	0.8	95 ^a
3	"	"	1	92 ^a
4	"	"	2	81 ^a
5	2.1	1.8	1	quant. ^a
6	1.8	1.3	"	92 ^a
7	"	"	"	82 (4.6 g) ^b

a. Ansatzgröße 5 mmol, isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie Et₂O:MeOH 95:5. b. Ansatzgröße 50 mmol, isolierte Ausbeute nach destillativer Aufreinigung.

Die Literaturbedingungen beschreiben die Umsetzung von 3-Hexin (**40**) in THF (0.05 M) und einer maximalen Ansatzgröße von 1 mmol.^[79] Folglich wurde im Zuge dieser Arbeit zunächst die Lösungsmittelmenge reduziert. So wurde die Reaktion in Konzentrationen von 0.4 M, 0.8 M, 1.0 M und 2 M durchgeführt (Einträge 1 bis 4). Dabei stellte sich eine Konzentration von 1 M als optimal heraus (Eintrag 3). Bei zu hoher Konzentration bildeten sich nicht näher identifizierbare Nebenprodukte, die sich säulenchromatographisch nicht abtrennen ließen. Außerdem verschlechterte sich dadurch die Ausbeute deutlich. Weiterhin wurde die Menge an CHCl₃ von 2.6 Äq auf 1.8 Äq und die von *n*BuLi von 2.3 Äq auf 1.3 Äq gesenkt, wobei nur eine geringfügige Verschlechterung der Ausbeute beobachtet wurde (Einträge 5 und 6). Explizit zu erwähnen ist, dass kein wasserfreies Chloroform verwendet wurde, da sich eine "reagent-grade" Reinheit als ausreichend erwies. Unter optimierten Bedingungen und Erhöhung des Reaktionsmaßstabes auf 50 mmol wurde DECP nach fraktionierender Destillation in 82%iger Ausbeute isoliert. Eine weitere Erhöhung der Ansatzgröße führte zu stark verminderten Ausbeuten aufgrund der erschwerten Reaktionsführung bei der langsamen Zugabe der *n*BuLi-Lösung, da möglicherweise

keine ausreichende Kühlung mehr sichergestellt werden konnte. So wurde der einfache Diethylcyclopropenonkatalysator **42** im Gramm-Maßstab mit einer reproduzierbaren Ausbeute von über 80% isoliert.

Weiterhin sollten in Analogie zu dieser Synthese weitere, sterisch anspruchsvollere Cyclopropenonkatalysatoren hergestellt werden. Es wurde versucht Bis(trimethylsilyl)acetylen unter den optimierten Bedingungen zum Cyclopropenon umzusetzen, wobei aber kein Umsatz beobachtet wurde. Außerdem sollten Cyclopropenone aus den beiden in Schema 73 gezeigten Dimethoxyhexin-Derivaten **43a** und **43b** hergestellt werden. Dazu wurde **44a** zuvor gemäß Literaturvorschriften synthetisiert.^[122] Nachdem die Umsetzung von **44a** zum entsprechenden Cyclopropenon **45a** jedoch ebenfalls keinen Umsatz zeigte, wurden die Synthese von **43b** (R = Me) nicht weiter verfolgt.



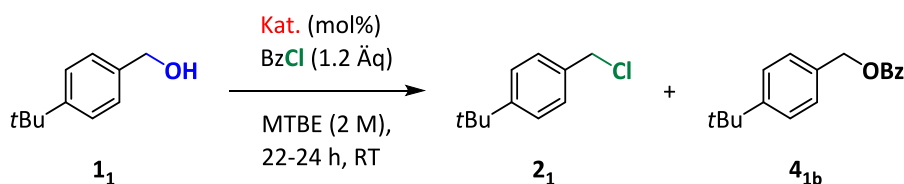
Schema 73: Synthesen alternativer Cyclopropenonderivate.

4.2.2 Optimierungen der Reaktionsbedingungen

4.2.2.1 Katalysatorladung

Wie bereits durch Vorarbeiten mit DPCP gezeigt, hat sich eine Konzentration des Substratalkohols von 1-2 M in MTBE als Lösungsmittel als optimal bewährt (Abschnitt 2.2.3.3). Weitere Optimierungen zur Katalysatorladung erfolgten im Zuge dieser Arbeit mit dem benzyllischen Alkohol **1₁** als Modellsubstrat, DPCP bzw. DECP als Cyclopropenonkatalysatoren und BzCl als Chlorierungsreagenz (Tabelle 17).

Tabelle 17: Optimierung der Katalysatorladung von DPCP und DECP.



Eintrag	Kat.	mol%	A [%] ^a 2₁	Verhältnis ^b 2₁/4_{1b}	U [%] ^b
1	DPCP	5	95	≥98:2	≥98
2	"	2.5	88	95:5	92
3	DECP	10	98	≥98:2	≥98
4	"	2.5	98	≥98:2	≥98
5	"	2	95	≥98:2	≥98
6	"	1	97	≥98:2	≥98
7	"	0.5	70	93:7	75
8 ^c	"	"	87	97:3	95
9 ^d	FPyr	10	96	96:4	≥98
10	"	2	34	36:64	34
11	"	1	7	21:79	57

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Umsatz und Verhältnis **2₁/4_{1b}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Reaktion bei 40 °C durchgeführt. d. Reaktionen von Peter Huy in Dioxan (2 M) durchgeführt.

Bei Verringerung der Katalysatorladungen von DPCP wurden sowohl mit 5 mol% als auch mit 2.5 mol% noch sehr gute Ausbeuten und Selektivitäten erhalten. Mit 2.5 mol% DPCP wurde Chlorid **2₁** in 88%iger Ausbeute gebildet und das Verhältnis von Chlorid **2₁** zu Ester **4_{1b}** entsprach 95:5 (Einträge 1 und 2).

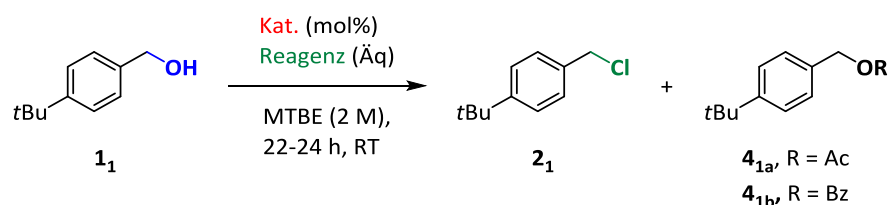
Im Vergleich dazu kann die Katalysatorladung mit DECP sogar von 10 mol% über 2.5 mol% auf 1 mol% abgesenkt werden, wobei im Vergleich zu DPCP bessere Ergebnisse erzielt wurden (Einträge 3-5). So entstand das Chlorid **2₁** nahezu quantitativ, während der Ester **4_{1b}** als Nebenprodukt nur in Spuren beobachtet wurde (**2₁/4_{1b}** ≥ 98:2, Eintrag 6). Sogar bei 0.5 mol% wurde das Chlorid **2₁** noch in einer guten Ausbeute und Selektivität erhalten (Eintrag 8), obwohl kein vollständiger Umsatz des Startmaterials unter diesen Bedingungen erreicht worden ist.

Im Vergleich dazu lieferte die Referenzreaktion mit 10 mol% FPyr als Katalysator noch sehr gute Ergebnisse. Aber bei einer Reduktion der Katalysatorladung auf 1 mol% FPyr wurden nur noch 7% Chlorid **2₁** gebildet, während der entsprechende Ester als Hauptprodukt entstand (**2₁/4_{1b}** = 21:79, Einträge 9 bis 11).

4.2.2.2 Chlorierungsmittel

Weiterhin sollte im Zuge dieser Arbeit getestet werden, ob auch der Einsatz des reaktiveren AcCl als Chlorierungsmittel möglich ist. Dabei entsteht lediglich Essigsäure als Abfallprodukt, die genau wie Benzoesäure ungiftig ist. Dadurch könnte die Atomökonomie noch weiter verbessert werden. In der Literatur sind nur wenige Beispiele tertiärer Alkohole bekannt, die mittels AcCl chloriert werden konnten.^[123,124] Weiterhin sollte TCT getestet werden, da es sich bereits durch Vorarbeiten in Kombination mit FPyr als geeignetes Reagenz bewiesen hat.^[3] Da die Anwendung von AcCl in Kombination mit DPCP als Katalysator bereits durch Vorarbeiten getestet worden war (Abschnitt 2.2.3.3), wurde der Vergleich im Rahmen der vorliegenden Arbeit noch mit DECP durchgeführt.

Tabelle 18: Vergleichsreaktionen mit AcCl bzw. TCT als Chlorierungsmittel.



Eintrag	Kat.	mol%	Reagenz (Äq)	Verhältnis ^b 2 ₁ /4 ₁	A [%] ^a 2 ₁
1	DECP	1	BzCl (1.2)	≥98:2	97
2	"	10	AcCl (1.2)	90:10	86
3	"	1	"	62:38	n.b.
4	FPyr	10	"	7	7:93
5 ^c	TPPO	10	"	≤2	≤2:98
6 ^c	Tropon	10	"	≤2	≤2:98
7 ^c	/	/	"	≤2	≤2:98
8	DECP (10)		TCT (0.4)	n. b.	76

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Verhältnis 2₁/4₁ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Reaktionen von Peter Huy oder Julia Dräger durchgeführt.

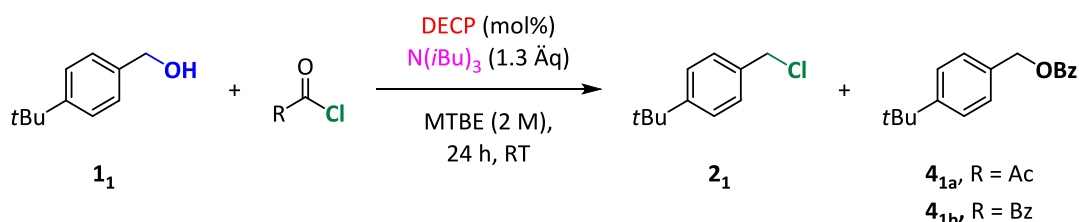
Der Vergleich von BzCl mit 1 mol% DECP und AcCl mit 10 mol% DECP zeigte die Chlorierung aufgrund der höheren Reaktivität von AcCl bereits eine deutlich verminderte Ausbeute und Selektivität bezüglich des Chlorids 2₁ (Einträge 1 und 2). Bei einer Reduktion der Katalysatorladung auf 1 mol% entstand das Acetat 4_{1a} in einem Verhältnis von 38:62 zum Chlorid 2₁. Folglich musste aufgrund der höheren Reaktivität von AcCl die Katalysatorladung erhöht werden, um die Acetatbildung zu unterdrücken. Außerdem wurde AcCl bereits von Peter Huy in Kombination mit bereits bekannten Katalysatoren (z. B. FPyr, TPPO und Tropon) in der Modellreaktion getestet, um einen Vergleich mit den Cyclopropenonkatalysatoren zu ermöglichen (Einträge 4-7). Während das Chlorid 2₁ mit FPyr noch in Spuren entstand, wurde mit TPPO, Tropon oder ohne einen Katalysator lediglich das Acetat 4_{1a} als einziges Produkt beobachtet. Folglich sind diese Lewis-Basen ungeeignet zur Chlorierung von Alkoholen mit AcCl.

In Anlehnung an andere Formylpyrrolidin-katalysierte Reaktionen unserer Arbeitsgruppe wurde zusätzlich noch 2,4,6-Trichlor-1,3,5-Triazin (TCT) als Chlorierungsreagenz getestet.^[3] TCT wird auch als Pflanzenschutzmittel eingesetzt und ist daher kommerziell gut zugänglich. Mit TCT entstand das Chlorid nur in einer Ausbeute von 76%, während sich die Menge an Kondensationsnebenprodukten aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit, also der Abtrennung bei der Aufarbeitung, nicht näher bestimmen ließen (Eintrag 8).

4.2.2.3 Basentoleranz

Durch Vorarbeiten wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Base für Standardsubstrate gewöhnlich nicht notwendig ist, zu schlechteren Ausbeuten und zur Bildung von Estern als Hauptprodukten führt.^[2] Dazu wurden von Peter Huy einige Basen unter Standardbedingungen in einer Modellreaktion getestet, wobei nur 2,6-Di-*tert*-butylpyridin ohne signifikanten Einbruch der Ausbeute an Chlorid toleriert wurde.^[83] Außerdem wurde bereits in einer katalytischen nukleophilen Substitution von Alkoholen unter Inversion mit Mesylaten unter Cyclopropeniumkatalyse bereits gezeigt, dass nicht-nukleophile, sterisch anspruchsvolle Basen (z. B. Tri-*iso*-butylamin oder 2,6-Di-*tert*-butylpyridin) toleriert werden, ohne die Entstehung des Nebenproduktes zu begünstigen.^[65,69] So wurde die Modellreaktion im Folgenden unter Zugabe von Tri-*iso*-butylamin als Base optimiert, um unter diesen Bedingungen auch Substrate mit säurelabilen Gruppen in guten Ausbeuten isolieren zu können (Tabelle 19).

Tabelle 19: Optimierungen der Modelreaktion unter Zugabe von N(*i*Bu)₃.



Eintrag	R	DECP (mol %)	A [%] ^a 2₁	Verhältnis ^b 2₁/4₁	U [%] ^b
1	Me	10	13	14:86	≥98
2	Ph	10	55	69:31	82
3	"	20	60	86:14	78
4	"	30	62	94:6	76
5 ^c	"	30	59	81:19	83

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Verhältnis **2₁/4₁** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt c. Reaktion bei 40 °C durchgeführt.

Zunächst wurde die Modellreaktion unter Zugabe von Tri-*iso*-butylamin unter Standardbedingungen mit AcCl und BzCl getestet. Hierbei wurde deutlich, dass bei der Reaktion mit AcCl zwar vollständiger Umsatz erreicht wurde, aber der Ester **4_{1a}** als Hauptprodukt entstand (Eintrag 1). Im Vergleich dazu wurde mit BzCl kein vollständiger Umsatz, aber eine deutlich bessere

Selektivität zwischen Chlorid **2₁** und Ester **4_{1b}** (69:31) erzielt (Einträge 1 und 2). Anschließend wurde die Katalysatorladung auf 20 mol% bzw. 30 mol% erhöht, wobei das Chlorid **2₁** mit einer moderaten Ausbeute von 62% bei einem Umsatz von 76% mit einer sehr guten Selektivität von Chlorid **2₁** und Ester **4_{1b}** von 94:6 erhalten wurde (Einträge 3 und 4). Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C lieferte keinen vollständigen Umsatz bei ähnlichen Ausbeuten, aber schlechtere Selektivität (Eintrag 5). Eine Erklärung, warum unter diesen Bedingungen kein vollständiger Umsatz erzielt werden kann, könnte die Hydrolyse des Carbonsäurechlorids unter den basischen Bedingungen sein. Dementsprechend wurde die Menge an BzCl bei der Isolierung der Chloride mit säurelabilen Gruppen (Abschnitt 4.2.4) auf 1.5 Äq erhöht.

4.2.3 Synthese benzylicher und allylischer Chloride

Zunächst wurde die Cyclopropenon-katalysierten Dehydroxychlorierungen mit Carbonsäurechloriden anhand verschiedener benzylicher und allylischer Substratalkohole evaluiert. Diese sind deutlich reaktiver als aliphatische Verbindungen und sollten bereits unter mildereren Bedingungen reagieren. Dazu wurden verschiedene primäre und sekundäre benzyliche, als auch allylische Chloride synthetisiert (Abbildung 9). Im Allgemeinen wurden die Reaktionsbedingungen zunächst in Testreaktionen im 0.3-0.5 mmol Maßstab unter Ausbeutenbestimmung mittels internem ¹H-NMR-Standard optimiert und anschließend in einem Maßstab von 0.5-2 mmol isoliert.

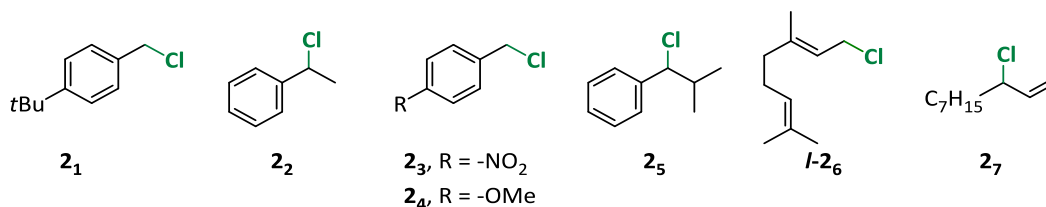


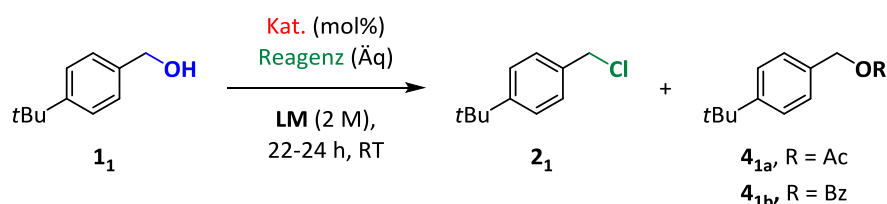
Abbildung 9: Substratspektrum benzylicher und allylischer Chloride.

Wie bereits in Kapitel 4.2.2 gezeigt, wurde 4-*tert*-Butylbenzylchlorid als Modellsubstrat zur Optimierung und Validierung verschiedener Reaktionsbedingungen getestet und soll daher nur noch kurz erwähnt werden. Mit 5 mol% DPCP wurde der benzyliche Alkohol **1₁** sowohl in MTBE als auch in Aceton in sehr guten Ausbeuten von 90% zum gewünschten Chlorid **2₁** umgesetzt, während sich der Ester **4_{1b}** nur in Spuren bildete (Einträge 1 und 2). Ein Vergleich der beiden Cyclopropenonkatalysatoren mit 2.5 mol% zeigte, dass DECP deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf das Verhältnis von Chlorid zu Ester (**2₁/4₁** = ≥ 98:2, Einträge 3 und 4) lieferte. Sogar bei 1 mol% DECP konnte das benzyliche Chlorid **2₁** noch in 90%iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 6). Erst bei der Verwendung von 0.5 mol% kam es zu einem leichten Einbruch der Ausbeute und Selektivität der Reaktion (Eintrag 7).

Ergebnisse und Diskussion

Weiterhin wurde beobachtet, dass sich bei der Verwendung von AcCl in Abwesenheit eines Katalysators ausschließlich das Acetat **4_{1a}** bildete, während das Chlorid **2₁** unter Einsatz von 10 mol% DECP in sehr guten Ausbeuten entstand und der Ester **4_{1a}** lediglich als Nebenprodukt beobachtet wurde (**2₁/4_{1a}** = 90:10, Einträge 8 bis 10). Durch die Verwendung des reaktiveren AcCl wurde die Reaktionszeit auf 5 h verringert. Wie bereits in Kapitel 4.2.2.2 erwähnt, ist eine Chlorierung mit TCT möglich, aber liefert mit DECP als Katalysator geringfügig schlechtere Ausbeuten (Einträge 11 und 12).

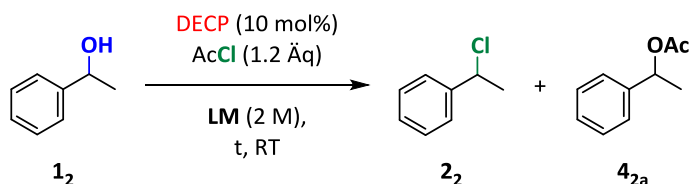
Tabelle 20: Optimierung der Reaktionsbedingungen für 4-*tert*-Butylbenzylchlorid (**2₁**).



Eintrag	Kat. (mol%)	mol%	Reagenz (Äq).	LM	Verhältnis ^c 2₁/4₁	A [%] 2₁
1	DPCP	5	Ph (1.2)	MTBE	≥ 98:2	90 ^a
2	"	"	"	Aceton	≥ 98:2	92 ^b
3	"	2.5	"	MTBE	95:5	88 ^b
4	DECP	2.5	"	"	≥ 98:2	94 ^b
5	"	1	"	"	≥ 98:2	97 ^a
6	"	"	"	"	≥ 98:2	90 ^b
7	"	0.5	"	"	95:5	86 ^a
8	/	/	Me (1.2)	"	≤ 2:98	0 ^a
9	DECP (10)	10	"	"	90:10	86 ^{b,d}
10	"	"	"	Aceton	90:10	89 ^a
11	"	"	TCT (0.4)	Dioxan	/	82 ^a
12	"	"	"	MTBE	/	76 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁/4₁** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. 5 h Reaktionszeit

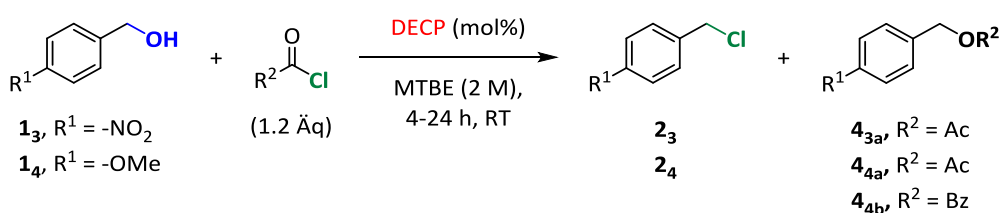
Die Chlorierung von sekundärem 1-Phenylethylalkohl (**1₂**) verlief in MTBE und EtOAc in guten isolierten Ausbeuten von 74%, obwohl die Selektivität von Chlorid **2₂** zu Ester **4_{2a}** bei Verwendung von EtOAc geringfügig schlechter war. Die Ausbeuten des isolierten Chlorids **2₂** sind hier durch die Flüchtigkeit der Verbindung limitiert und könnten wie in vorhergehenden Arbeiten gezeigt durch destillative Aufreinigung in einem größeren Reaktionsmaßstab deutlich verbessert werden.^[2,3]

Tabelle 21: Synthese von racemischem 1-Phenylethylchlorid (**1₂**).

Eintrag	LM	t [h]	Verhältnis ^b 2₂ / 4_{2a}	A [%] ^a 2₂
1	MTBE	6	88:12	74
2	EtOAc	19	83:17	74

a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2₂**/**4_{2a}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Um auch Substrate mit elektronenziehenden und -schiebenden Gruppen zu testen, wurde die Chlorierung von 4-Nitro- (**1₃**) bzw. 4-Methoxybenzylalkohol (**1₄**) unter verschiedenen Bedingungen getestet. 4-Nitrobenzylchlorid (**2₃**) wurde nach Umsetzung mit AcCl reproduzierbar in sehr guten Ausbeuten isoliert, während die Reaktionszeit auf 4 h reduziert werden konnte (Eintrag 1). 4-Methoxybenzylalkohol (**1₄**) wurde mit BzCl und AcCl in guten bis sehr guten Ausbeuten chloriert, wobei auch mit AcCl immer noch ein sehr gutes Verhältnis zwischen Chlorid **2₄** und Ester **4₄** erzielt wurde (95:5, Einträge 2 und 3). Die Ausbeute war schlecht reproduzierbar, da das Chlorid **2₄** leicht hydrolysierte und sich unter Wärmeeinfluss oder bei säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO₂ partiell zersetzte. Aufgrund der hohen Reaktivität des Methoxyalkohols **1₄** wurde dieser sowohl mit AcCl als auch mit BzCl in Abwesenheit eines Katalysators unter Standardbedingungen umgesetzt, um ausschließen zu können, dass das Chlorid **2₄** auch unkatalysiert in guten Ausbeuten erhalten werden kann. Dabei konnte deutlich beobachtet werden, dass das Chlorid **2₄** nur in moderaten Ausbeuten gebildet wurde, aber die Ester **4_{4a}** bzw. **4_{4b}** als Hauptprodukte entstanden (Einträge 4 und 5).

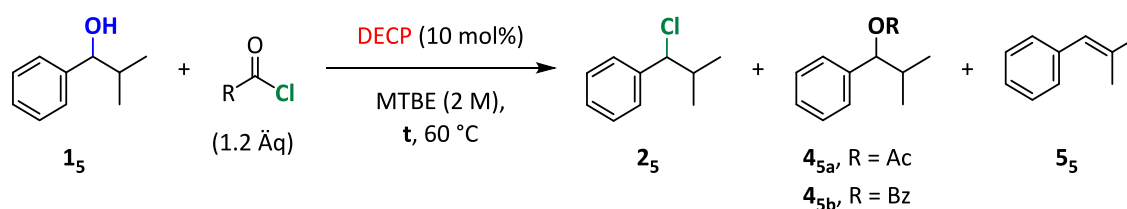
Tabelle 22: Synthese von 4-Nitro- und 4-Methoxybenzylchlorid (**2₃** bzw. **2₄**)

Eintrag	R ¹	DECP (mol%)	R ²	t [h]	Verhältnis ^c 2 / 4	A [%] 2
1	-NO ₂	10	Me	4	92:8	90 ^b
2	-OMe	10	Ph	24	≥98:2	86 ^a
3	"	"	Me	6	95:5	78 ^b
4	"	/	Ph	24	48:52	32 ^a
5	"	/	Me	24	40:60	40 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2**/**4** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Der Alkohol **1₅** wurde mit BzCl für 6 h bei 60 °C mit einer isolierten Ausbeute von 88% chloriert, während die Selektivität zwischen Chlorid **2₅** und dem Ester **4_{5b}** mit 97:3 ebenfalls sehr gut war. Bei niedrigeren Temperaturen wurden unter diesen Bedingungen kein vollständiger Umsatz und auch geringe Ausbeuten erzielt. Dabei wurde deutlich mehr Ester **4_{5b}** als Nebenprodukt gebildet. Die Umsetzung mit dem reaktiveren AcCl lieferte bei RT bzw. 40 °C nur geringen Umsatz. Daher wurde die Reaktionstemperatur auf 60 °C erhöht. Unter diesen Bedingungen bildete sich das Chlorid **2₅** (52%) nur in moderaten Ausbeuten und das Acetat **4_{5a}** wurde im Verhältnis 38:62 zum Chlorid **2₅** beobachtet. Durch HCl-Eliminierung als Nebenreaktion bildete sich das Olefin **5₅**, das durch chromatographische Aufreinigung nicht abgetrennt werden konnte.

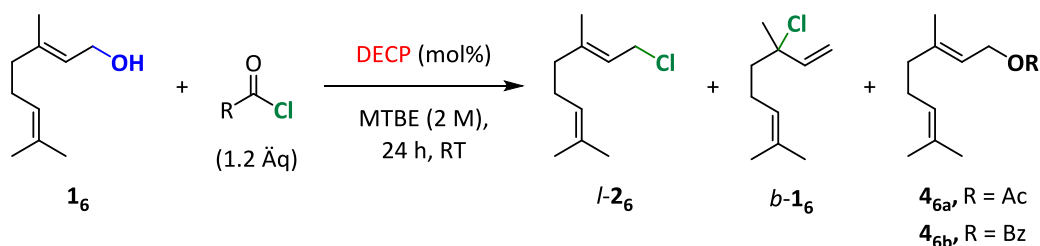
Tabelle 23: Synthese von 1-Chlor-2-methyl-1-phenylpropan (**2₅**).



Eintrag	R	t [h]	Verhältnis ^b 2₅ / 4₅	Verhältnis ^b 2₅ / 5₅	A [%] ^a 2₅
1	Ph	6 h	97:3	96:4	88%
2	Me	17 h	62:38	≥98:2	52%

a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2₅**/**4_{5b}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Bei der Chlorierung des isomerisierungsempfindlichen Geraniols (**1₆**) in kleinem Maßstab konnte die Katalysatorladung erfolgreich bis auf 2 mol% reduziert werden, wobei immer noch eine sehr gute Ausbeute mit guten Selektivitäten zwischen linearem (= *l*) und verzweigtem (= *b*) Chlorierungsprodukt (*l*/*b*-**2₆** = 98:2) erzielt wurde (Einträge 1 bis 3). Während das Benzoat **4_{6b}** unter den beschriebenen Bedingungen nur in sehr geringen Mengen gebildet wurde (**2₆**/**4_{6b}** = 95:5), zeigte sich, dass der Ester **4_{6b}** unter Verwendung von 1 mol% DECP in nahezu äquimolaren Mengen entstand (**2₆**/**4_{6b}** = 52:48, Eintrag 4). Auch mit AcCl und 10-20 mol% DECP wurde Geraniol in Ausbeuten über 84% chloriert, wobei das verzweigte Produkt nur in Spuren (**2₆**/**4_{6b}** ≥ 98:2) entstand (Einträge 5 und 6). Da Geranylchlorid aufgrund von Zersetzungsempfindlichkeit nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden kann, wurde Geraniol in einem Reaktionsmaßstab von 200 mmol mit BzCl umgesetzt und durch destillative Aufreinigung in einer reproduzierbaren Ausbeute von 79% isoliert. Da es beim Up-Scaling vermutlich durch Zersetzung des Katalysators zu schlechteren Ausbeuten und Selektivitäten kam, mussten 4 mol% DECP eingesetzt werden.

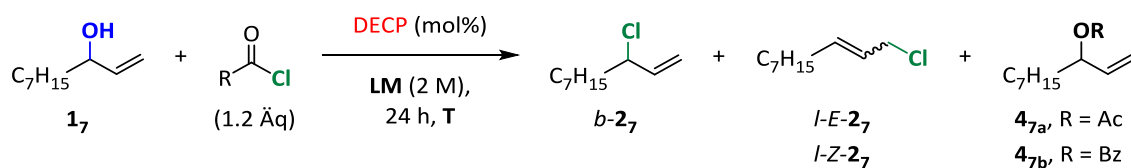
Tabelle 24: Synthese von Geranylchlorid (*l*-**2**₆).

Eintrag	DECP (mol%)	R	Verhältnis ^c 2 ₆ / 4 ₆	<i>l</i> / <i>b</i> - 2 ₆ ^c	A [%] <i>l</i> - 2 ₆
1	10	Ph	≥ 98:2	98:2	97% ^a
2	5	"	≥ 98:2	98:2	92% ^a
3	2	"	95:5	98:2	86% ^a
4	1	"	52:48	85:15	34% ^a
5	20	Me	94:6	≥ 98:2	84% ^a
6	10	"	93:7	≥ 98:2	88% ^a
7 ^c	4	Ph	97:3	≥ 98:2	79% ^b (27 g)

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach destillativer Aufreinigung c. Verhältnisse *l*/*b*-**2**₆ und **2**₆/**4**₆ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Ansatzgröße 200 mmol.

Die Chlorierung des verzweigten Alkohols **1**₇ führte sowohl mit BzCl als auch mit AcCl zum verzweigten Chlorierungsprodukt *b*-**2**₇, aber auch zu den beiden linearen, aus einer S_N2'-Substitution, resultierenden Isomeren *l*-*E*-**2**₇ und *l*-*E*-**2**₇. Unter Verwendung von AcCl konnte die Ausbeute der chlorierten Produkte durch Steigerung der Temperatur erhöht werden, jedoch verschlechterte sich die Regioselektivität (Einträge 1 bis 3). Außerdem spielte das verwendete Lösungsmittel eine große Rolle, da z.B. in Aceton das Verhältnis zwischen linearen und verzweigten Produkten nahezu 1:1 betrug, während sich erneut MTBE als bestes Lösungsmittel in Bezug auf dieses Verhältnis erwies (Einträge 4 bis 6). Durch die Verwendung von BzCl bei RT wurde bei unverändertem Verhältnis der Regioisomere deutlich bessere Ausbeuten an chloriertem Produkten (> 80%), aber auch eine Steigerung der Chemoselektivität erzielt, da das Benzozat **4**_{7b} nur in Spuren entstand (**2**₇/**4**_{7b} ≥ 98:2, Eintrag 7). Ein Vergleich der Lösungsmittel zeigte, dass MTBE und EtOAc substituierbar waren und Dioxan eine bessere Ausbeute an chlorierten Produkten, aber im Verhältnis weniger verzweigtes Chlorid *b*-**2**₇ lieferte (Einträge 7 bis 9). Folglich wurde 1-Decen-3-ol unter den optimierten Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten von 93-95% als Isomerenmischung im Verhältnis 79:20:1 bzw. 76:22:2 der Regioisomere *b*-**2**₇/*l*-*E*-**2**₇/*l*-*Z*-**2**₇ isoliert.

Tabelle 25: Optimierungen der Synthese von 3-Chlor-1-decen **b-2₇**.



Eintrag	R	LM	T [°C]	<i>b-2₇/I-E-2₇/I-Z-2₇</i> ^c	Verhältnis ^c 2₇/4_{7b}	A [%] b-2₇
1	Me	MTBE	RT	79:20:1	76:24	68% ^a
2	"	"	40	77:21:2	85:15	75% ^a
3	"	"	60	73:25:2	88:12	79% ^a
4	"	Aceton	RT	50:49:1	64:36	56% ^a
5	"	Dioxan	"	75:23:2	78:22	68% ^a
6	"	EtOAc	"	73:27 ^e	56:44	51% ^a
7 ^d	Ph	MTBE	"	78:21:1	≥ 98:2	82% ^a
8	"	Dioxan	"	73:25:2	≥ 98:2	86% ^a
9	"	EtOAc	"	78:22 ^e	≥ 98:2	82% ^a
10 ^d	"	MTBE	"	79:20:1	≥ 98:2	93% ^b
11 ^d	"	"	40	76:22:2	≥ 98:2	95% ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis *b-2₇/I-E-2₇/I-Z-2₇* und **2₇/4_{7b}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. 17 h Reaktionszeit. e. Das genaue Verhältnis von E/Z konnte aufgrund von Überlappungen mit dem Lösungsmittelsignal nicht per NMR bestimmt werden.

4.2.4 Synthese von Chloriden mit säurelabilen Funktionen

Anschließend wurden verschiedene benzyliche Alkohole und ein Mannofuranosidderivat mit säurelabilen Funktionen in der Cyclopropenon-katalysierten Dehydroxychlorierung zu den entsprechenden Chloriden eingesetzt (Abbildung 10). Dabei wurde untersucht, ob es unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zu Zersetzung bzw. Abspaltung von Carbonaten, Acetalen, Ketalen, TBS- oder MOM-Schutzgruppen kommt.

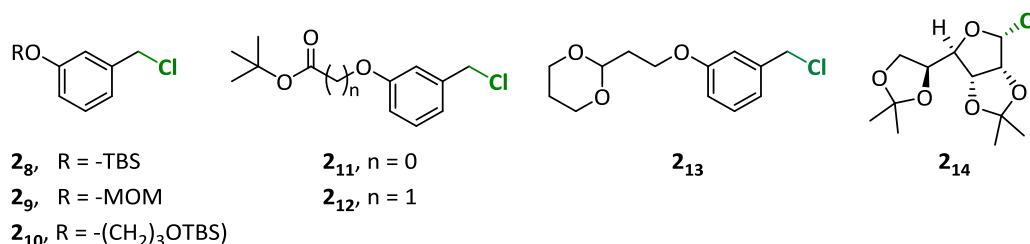
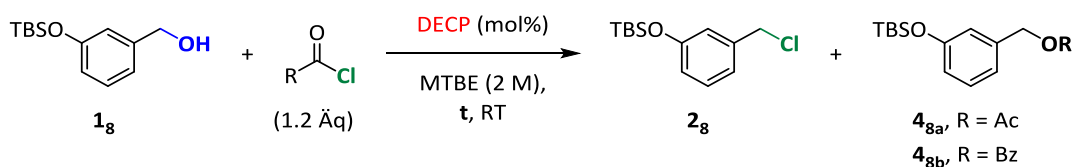


Abbildung 10: Substratspektrum von Chloriden mit säurelabilen Funktionen.

Bei der Chlorierung des TBS-geschützten Benzylalkohols **1₈** konnte die Katalysatorladung von DECP in Kombination mit BzCl auf 2 mol% gesenkt werden, wobei das Chlorid **2₈** in 94%iger Ausbeute isoliert und das Benzoat **4_{8b}** nur in Spuren beobachtet wurde (**2₈/4_{8b}** ≥ 98:2, Einträge 1 und 2). Bei geringeren Katalysatorladungen wurde nur wenig Umsatz des Alkohols **1₈** zum Benzoat **4_{8b}** beobachtet. Das Chlorid **2₈** wurde nicht gebildet. Auch mit AcCl wurde dieser ohne signifikante Abspaltung der TBS-Gruppe in 77%iger Ausbeute zum Chlorid **2₈** umgesetzt.

Tabelle 26: Synthese des TBS-geschützten Chlorids **2₈**.



Eintrag	DECP (mol%)	R	t [h]	Verhältnis ^b 2₈/4₈	A [%] ^a 2₈
1	10	Ph	8	≥ 98:2	86%
2	2	"	17	≥ 98:2	94%
3	10	Me	7	89:11	77%

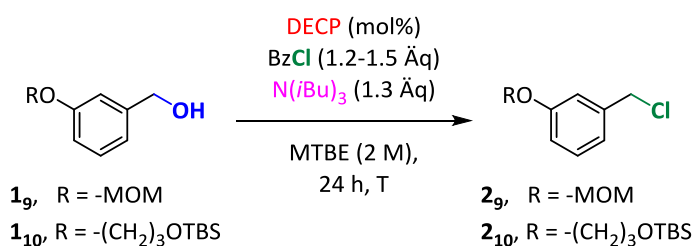
a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2₈/4₈** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Da MOM-Schutzgruppen besonders säureempfindlich sind, konnte unter den Standardbedingungen keine präparativ sinnvolle Ausbeute des entsprechenden Chlorids **2₉** erhalten werden. So wurden die Reaktionsbedingungen, die mit der sterisch anspruchsvolleren Base Tri-*iso*-butylamin am Modellsubstrat optimiert worden waren (siehe Abschnitt 4.2.2.3), anschließend auf das vorliegende System übertragen. Demnach wurde der MOM-geschützte Benzylalkohol **1₉** mit 1.5 Äq. BzCl in Gegenwart von 30 mol% DECP und Tri-*iso*-butylamin als Base umgesetzt,

wobei das Chlorid **2₉** nach chromatographischer Aufreinigung in 73%iger Ausbeute isoliert wurde (Eintrag 1).

Ein weiteres, säureempfindliches Substrat stellte der TBS-geschützte Alkohol **1₁₀** dar. Auch dieser wurde in Gegenwart von Tri-*iso*-butylamin umgesetzt, da ohne Base nur 66% des gewünschten Chlorids **2₁₀** gebildet wurden (Eintrag 2). Unter den optimierten Bedingungen und der Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C wurde das Benzylchlorid **2₁₀** mit einer TBS-geschützten primären OH-Funktion in einer sehr guten Ausbeute von 83% isoliert.

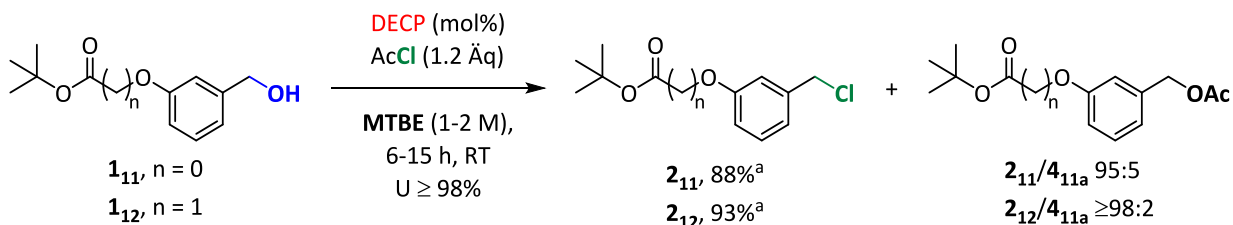
Tabelle 27: Synthese der Chloride **2₉** und **2₁₀** mit N(*i*Bu)₃ als Base.



Eintrag	R	DECP (mol%)	BzCl (Äq)	T [°C]	A [%]
1	-MOM	30	1.5	RT	73 ^b
2	-(CH ₂) ₃ OTBS	10	1.2	"	66 ^{a,c}
3	"	30	1.5	40	86 ^a
4	"	30	1.5	"	83 ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. ohne N(*i*Bu)₃ als Base.

Zur Vervollständigung des Substratspektrums wird hier noch das Chlorid **2₁₁** aufgeführt, das Julia Dräger während ihrer Bachelorarbeit synthetisiert hat.^[80] Dazu wurde das Carbonat **1₁₁** in Gegenwart von AcCl bei RT umgesetzt und es wurden 87% Chlorid **2₁₁** isoliert.⁶ Dabei wurde keine signifikante Zersetzung der Carbonatgruppe beobachtet, während das Acetat nur in geringen Mengen gebildet wurde (**2₁₁**/**4_{11a}** = 95:5). In Analogie dazu wurde der Alkohol **1₁₁** in Gegenwart von DECP mit AcCl umgesetzt und bei einem Verhältnis von Chlorid zu Ester **2₁₂**/**4_{12a}** von 94:6, wurde das Chlorid **2₁₂** mit einer guten Ausbeute von 86% isoliert.

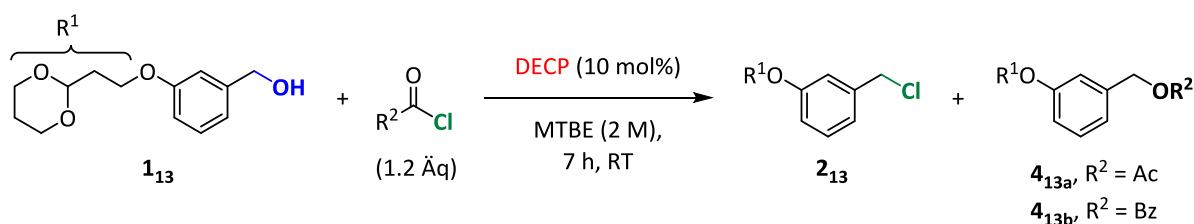


Schema 74: Synthese der benzylichen Chloride **2₁₁**⁶ und **2₁₂** mit Carbonat- und *tert*-Butyl-Funktionalitäten. a. isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung.

⁶ Von Julia Dräger während ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.

Die Chlorierung des Acetals **1₁₃** wurde sowohl mit BzCl als auch mit AcCl in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt (Tabelle 28). Unter Verwendung von BzCl wurde das Benzoat **4_{13b}** nur in Spuren beobachtet, während das Acetat **4_{13a}** durch Umsetzung mit AcCl, in einem Verhältnis **2₁₃/4_{13a}** von 92:8 gebildet wurde. Der durch Spaltung des Acetals entstandene Aldehyd wurde lediglich im ¹H-NMR des Rohproduktes in Spuren (≤2 mol%) beobachtet.

Tabelle 28: Chlorierung des cyclischen Acetals **2₁₃**.

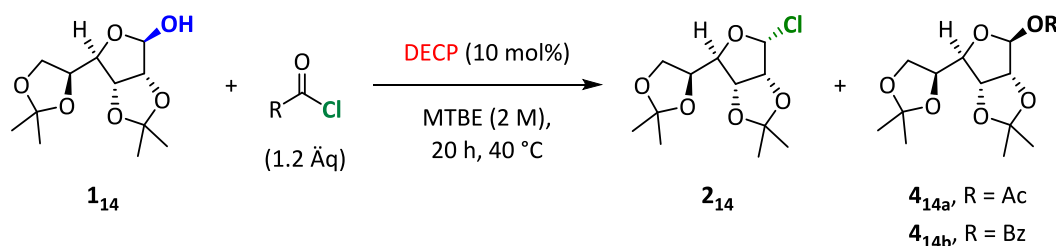


Eintrag	R ²	Verhältnis ^b 2₁₃/4₁₃	A [%] ^a 2₁₃
1	Ph	≥98:2	97%
2	Me	92:8	86%

a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2₁₃/4₁₃** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Das Mannosederivat **1₁₄** wurde sowohl mit BzCl als auch mit AcCl in guten Ausbeuten synthetisiert (Tabelle 29). Wie im Vergleich der Einträge 1 und 2 deutlich wird, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der aus dem Roh-NMR per Standard bestimmten und der isolierten Ausbeute. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die Hydrolyse der Ketalgruppen im Produkt **2₁₄** erklären. So führt auch die Chlorierung mit AcCl, wie vermutet, zu einer geringfügig schlechteren Ausbeute (Eintrag 3). Überraschenderweise bildet sich ohne Zugabe eines Katalysators kein Chlorid **2₁₄** und das Benzoat **4_{14b}** wird als Hauptprodukt gebildet (**2₁₄/4_{14b}** ≤2:98, Eintrag 4).

Tabelle 29: Synthese des Mannofuranosid-Derivates **2₁₄**.



Eintrag	DECP (mol%)	R	Verhältnis ^c 2₁₄/4₁₄	A [%] 2₁₄
1	10	Ph	91:9	91% ^a
2	"	"	89:11	79% ^b
3	"	Me	88:12	70% ^a
4	/	Ph	≤2:98	≤2% ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₄/4₁₄** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

4.2.5 Synthese aliphatischer Chloride

Wie durch die FPyr-katalysierten Dehydroxychlorierungen unserer Arbeitsgruppe bereits gezeigt wurde,^[2,3] sind für die Umsetzungen aliphatischer Chloride gewöhnlich höhere Reaktionstemperaturen notwendig. Wie in Abbildung 11 dargestellt, wurden lineare und verzweigte primäre, aber auch sekundäre und tertiäre aliphatische Chloride synthetisiert. Außerdem wurde ein Steroidderivat mit zwei Hydroxyfunktionen partiell und zweifach chloriert.

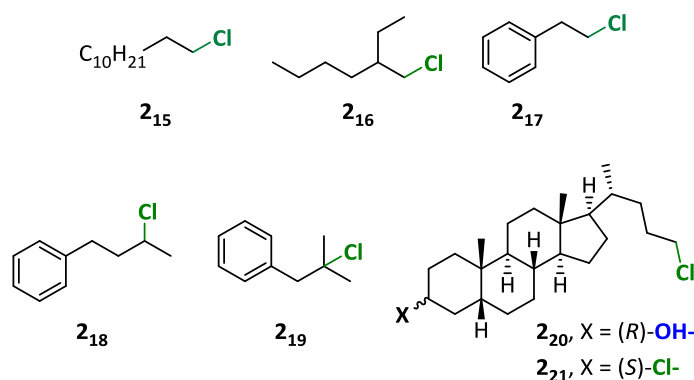
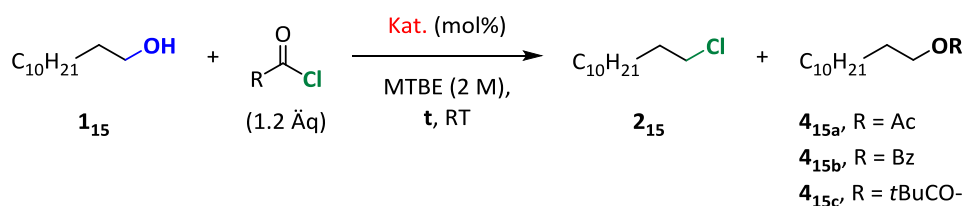


Abbildung 11: Substratspektrum verschiedener aliphatischer Chloride.

Aliphatisches 1-Dodecanol konnte in Gegenwart von Cyclopropanonen bereits bei Temperaturen unter 40 °C in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Tabelle 30, Einträge 1 und 2). Ein Vergleich der beiden Cyclopropanone (DECP und DPCP) zeigte, dass DPCP zur Chlorierung von 1-Dodecanol (**115**) besser geeignet ist und mit einer geringeren Katalysatorladung ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten lieferte (Einträge 1 und 2). Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise auf eine Zersetzung von DECP unter den Reaktionsbedingungen erklären. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C verkürzte die Reaktionszeit deutlich, wobei auch eine ähnliche Selektivität zwischen Chlorid **215** und Ester **415b** erzielt wurde. Neben BzCl wurden noch andere Chlorierungsmittel getestet, wobei sich mit AcCl eine 1:1-Mischung aus Chlorid **215** und Acetat **415a** bildete (Eintrag 4). Mit PivCl entstand das Chlorid **215** als Hauptprodukt (Eintrag 5). Schließlich konnte noch gezeigt werden, dass bei der unkatalysierten Reaktion ausschließlich Ester gebildet wurde und im Vergleich mit 20 mol% FPyr bei RT ebenfalls kein Chlorid **215** entstand.

Tabelle 30: Optimierung der Reaktionsbedingungen aliphatischer Chloride an 1-Chlordecan.

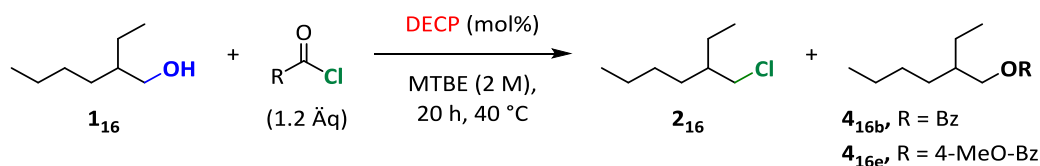


Eintrag	Kat.	mol%	R	t [h]	Verhältnis ^c 2₁₅ / 4₁₅	A [%] 2₁₅
1	DPCP	5	Ph	20	91:9	86 ^b
2	DECP	10	"	22	88:12	86 ^b
3	"	"	"	6, 40 °C	90:10	87 ^b
4	DPCP	"	Me	20	48:52	46 ^b
5	"	"	tBu	20	73:27	72 ^b
6	/	/	Ph	24	≤ 2:98	≤ 2 ^a
7 ^d	FPyr (20)	20	"	24	≤ 2:98	≤ 2 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₅**/**4₁₅** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. Dioxan (2 M).

Bei der Chlorierung von sterisch gehindertem β-verzweigtem 2-Ethyl-1-hexanol musste die Reaktionstemperatur auf 60 °C erhöht werden, da dadurch eine höhere Ausbeute (81%) und bessere Selektivität von Chlorid und Ester **2₁₆**/**4_{16b}** von 90:10 erzielt wurde (Einträge 1 und 2). Da sich das Benzoat **4_{16b}** chromatographisch nicht vom Chlorid **2₁₆** trennen ließ, wurde 4-Methoxybenzoylchlorid zur Chlorierung eingesetzt. Der entsprechende Ester **4_{16e}** unterscheidet sich in seiner Polarität stärker vom Produkt, so dass eine chromatographische Trennung möglich war. Obwohl sich die Chemoselektivität geringfügig verschlechterte, wurde das Chlorid in 73%iger Ausbeute in hoher Reinheit isoliert. Der Wechsel des Chlorierungsmittels zur besseren Abtrennung der entstehenden Nebenprodukte wurde bereits in Vorarbeiten als effektive Methode zur besseren Aufreinigung der Chloride eingesetzt.^[2,3]

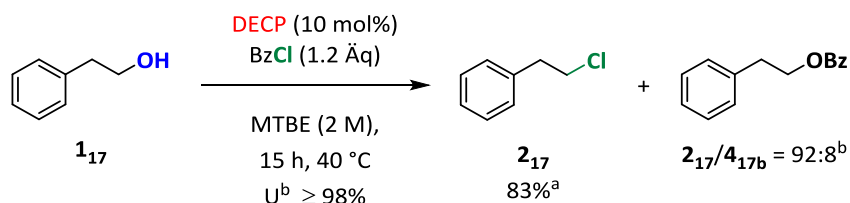
Tabelle 31. Verschiedene Carbonsäurechloride zur Synthese von 1-Chlor-2-ethylhexan (**2₁₆**).



Eintrag	R	Verhältnis ^c 2₁₆ / 4_{16b}	A [%] 2₁₆
1	Ph	75:25	68% ^a
2	"	90:10	81% ^{a,d}
3	4-MeO-Ph	94:6	78% ^a
4	"	85:15	73% ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₆**/**4₁₆** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. 60 °C

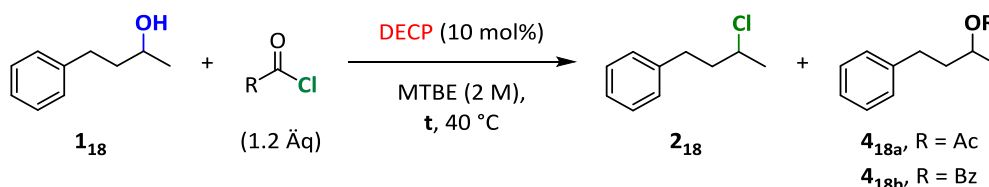
2-Phenylethanol wurde bei 40 °C mit 10 mol% DECP und BzCl in einer guten Ausbeute von 83% hergestellt, wobei sich aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes ein Verhältnis von 92:8 von Chlorid **2₁₇** zu Benzoat **4_{17b}** bestimmen ließ. Wie auch bei 1-Phenylethylchlorid ist die Ausbeute der Reaktion durch die Flüchtigkeit der Zielverbindung limitiert und sollte durch destillative Aufreinigung in einem größeren Reaktionsmaßstab deutlich verbessert werden können.



Schema 75: Synthese des leicht flüchtigen 2-Phenylethylchlorid **2₁₇**. a. Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2₁₇**/**4_{17b}** aus ^1H -NMR des Rohproduktes bestimmt.

Racemisches 4-Phenylbutan-2-ol wurde mit BzCl in sehr guter Ausbeute und Selektivität zum dem sekundären Halogenalkan **2₁₈** umgesetzt, während die Chlorierung mit AcCl fast ausschließlich das Acetat **4_{18a}** lieferte. Dies bestätigte die bereits bei der Optimierung von 1-Chlordecan erzielten Ergebnisse. Somit ist AcCl zur Umsetzung aliphatischer Alkohole ungeeignet, da vorzugsweise der entsprechende Ester als Hauptprodukt gebildet wird.

Tabelle 32: Synthese des racemischen 2-Chlor-4-Phenylbutan (**2₁₈**).



Eintrag	R	t [h]	Verhältnis ^c 2₁₈ / 4₁₈	A [%] 2₁₈
1	Ph	7	96:4	87% ^b
2	Me	24	14:86	12% ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₈**/**4₁₈** aus ^1H -NMR des Rohproduktes bestimmt.

Die Chlorierung des tertiären Alkohols **1₁₉** gewünschten Chlorid **2₁₉** und den beiden Eliminierungsprodukten **5_{19a}** und **5_{19b}** (Einträge 1 bis 4). In MTBE und Dioxan entstand das tertiäre Chlorid **2₁₉** lediglich als Nebenprodukt, wobei das Verhältnis in EtOAc und MeCN zu dessen Gunsten verschoben werden konnte. Dadurch ließ sich auch die Bildung des Eliminierungsproduktes **5_{19b}** mit der endständigen Doppelbindung unterdrücken. Folglich wurde das tertiäre Chlorid **2₁₉** nach Reaktion bei 40 °C in einer Ausbeute von 76% und einem Verhältnis von 92:8 von Chlorid zu Eliminierungsprodukt **5_{19a}** isoliert, wobei sich dieses chromatographisch nicht abtrennen ließ (Einträge 5 und 6). Wie in Vorarbeiten durch Peter Huy gezeigt, kann das Olefin **5_{19a}** durch destillative Aufreinigung in größerem Reaktionsmaßstab abgetrennt werden.^[2] Weiterhin muss

erwähnt werden, dass ohne Einsatz eines Katalysator kein Chlorid **2₁₉** gebildet wurde (Eintrag 7). Mit AcCl zeigt sich eine ähnliche Abhängigkeit vom Lösungsmittel und der Reaktionstemperatur (Einträge 8 bis 11). So wurde die beste Ausbeute und Selektivität Chlorid **2₁₉**/Eliminierungsprodukt **5_{19a}** in MeCN bei 40 °C erzielt. Dabei wird deutlich, dass mit AcCl im Vergleich zu BzCl eine deutlich geringe Ausbeute und mehr Eliminierungsprodukt entstand.

Tabelle 33: Optimierungen zur Synthese des tertiären Chlorids **2₁₉**.

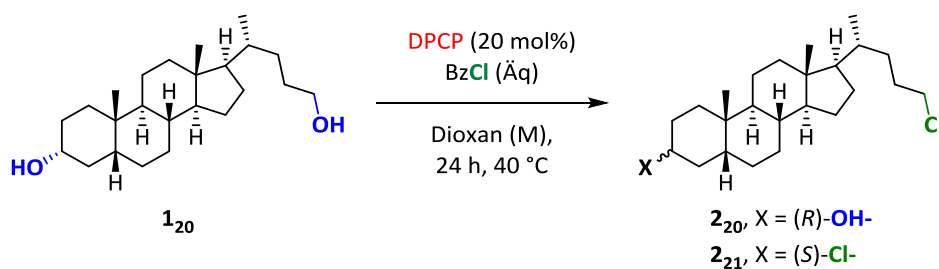
$\text{1}_{19} + \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{Cl} \xrightarrow[\text{LM (2 M), 24 h, T}]{\text{DECP (10 mol\%)}} \text{2}_{19} + \text{5}_{19a} + \text{5}_{19b}$

Eintrag	R	LM	T [°C]	Verhältnis ^c 2₁₉ / 5_{19a} / 5_{19b}	A [%] 2₁₉
1	Ph	MTBE	RT	36:48:16	30 ^a
2	"	Dioxan	"	46:47:7	36 ^a
3	"	EtOAc	"	63:27:0	45 ^a
4	"	MeCN	"	85:15:0	70 ^a
5	"	"	"	79:21:0	72 ^b
6	"	"	40	92:8:0	76 ^b
7 ^d	"	"	"	/	≤ 2 (unkat.)
8	Me	MTBE	RT	37:47:16	26 ^a
9	"	"	40	41:47:12	31 ^a
10	"	MeCN	RT	72:28:0	55 ^a
11	"	"	40	79:21:0	67 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₉**/**5_{19a}**/**5_{19b}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. ohne Katalysator

Durch Vorexperimente konnte gezeigt werden, dass eine Monochlorierung des Lithocholanylalkohols **1₂₀** an der sterisch weniger gehinderten primären Hydroxygruppe möglich ist. Dabei mussten die Reaktionsbedingungen an das Substrat angepasst werden (Tabelle 34). So wurden 20 mol% DPCP eingesetzt, da mit DECP kein Umsatz beobachtet wurde. Aufgrund der geringen Löslichkeit des Startalkohols, wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Unter diesen Bedingungen wurde das monochlorierte Produkt **2₂₀** in einer Ausbeute von 72% erhalten. Die verminderte isolierte Ausbeute im Vergleich zur NMR-Ausbeute, die mittels internem Standard bestimmt wurde, resultiert möglicherweise durch Substanzverluste bei der chromatographischen Aufreinigung (Einträge 1 und 2). Diese Monochlorierung wurde bereits in der Arbeitsgruppe von Martin unter Appel-ähnlichen Bedingungen mit Cl₃CCONH₂ und PPh₃ durchgeführt.^[125] Da die Chlorierung ein Teilschritt einer mehrstufigen Synthese ist, können die Ausbeuten der beiden Methoden nicht verglichen werden. Auch die zweifache Chlorierung konnte mit einer Katalysatorladung von 20 mol% DPCP und 2.4 Äq BzCl realisiert werden. So wurde das Dichlorcholan-Derivat **2₂₁** in einer Ausbeute von 83% isoliert.

Tabelle 34: Synthese des einfach- und doppelt-chlorierten Cholerivates **2₂₀** bzw. **2₂₁**.

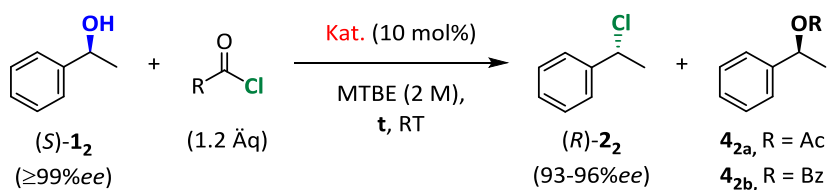


Eintrag	BzCl (Äq.)	Dioxan (M)	A [%] 2₂₀	A [%] 2₂₁
1	1.01	2	90 ^a	/
2	"	"	72 ^b	/
3	2.4	1	/	58 ^{a,c}
4	"	"	/	83 ^b

Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. 10 mol% DPCP.

4.2.6 Synthese enantiomerenangereicherter Chloride

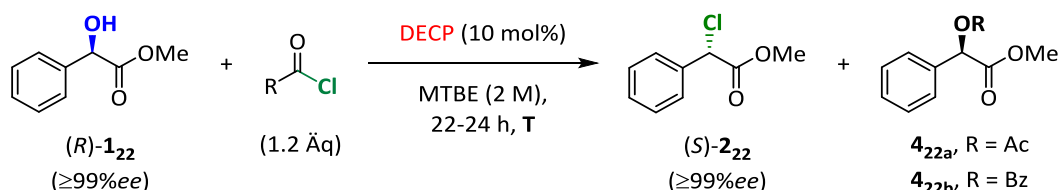
Zur Chlorierung des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*)-**1₂** ($\geq 99\%$ ee) wurden verschiedene Reaktionsbedingungen und deren Einfluss auf die Übertragung der Stereoinformation getestet. Zunächst wurde eine Kombination von DPCP und BzCl zur Chlorierung eingesetzt. Dabei wurde das Chlorid (*R*)-**2₂** nach chromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 71% und 92% ee unter Inversion isoliert. Das beste Ergebnis bezüglich des Stereotransfers wurde mit DECP und BzCl erzielt, wobei das Rohprodukt in einem ee von 96% ee gemäß chiraler GC vorlag. Mit AcCl wurden 69% Chlorid (*R*)-**2₂** mit 92% ee erhalten. Wie bereits zuvor erwähnt, stellt die hohe Flüchtigkeit des Produkts (*R*)-**2₂** hier einen limitierenden Faktor in Bezug auf die Ausbeute dar, und sollte durch einen größeren Reaktionsmaßstab und destillative Aufreinigung deutlich verbessert werden. Wie bereits in anderen Arbeiten berichtet, kommt es durch die chromatographische Aufreinigung an SiO₂, zusätzlich zur Zersetzung, zu einer leichten Racemisierung des Phenylethylchlorids (*R*)-**2₂**.^[2,3]

Tabelle 35: Synthese des enantiomerenangereicherten Chlorids (*R*)-**2**₂.

Eintrag	Kat. (mol%)	R	t [h]	Verhältnis ^c 2 ₂ / 4 ₂	A [%] (<i>R</i>)- 2 ₂	(<i>R</i>)- 2 ₂ [% <i>ee</i>] ^d
1	DPCP (10)	Ph	21	$\geq 98:2$	71% ^b	93/92
2	DECP (10)	"	21	96:4	72% ^a	96/-
3	"	Me	7	88:12	69% ^b	93/92

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2**₂/**4**₂ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt: vor/nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

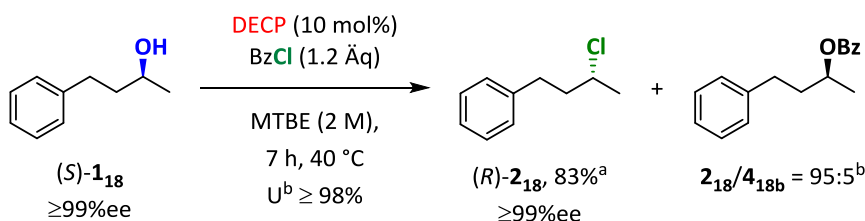
Die Chlorierung von (*R*)-Mandelsäuremethylester ($\geq 99\%ee$) verlief sowohl mit BzCl, als auch mit AcCl stereospezifisch ($\geq 99\%ee$) unter Inversion zum Chlorid (*S*)-**2**₂₂. Die Verwendung von AcCl führt zu leicht verminderten Ausbeuten und durch die höhere Reaktivität zu mehr Diester als Nebenprodukt (**2**₂₂/**4**_{22a} = 86:14, Eintrag 2).

Tabelle 36: Chlorierung von (*R*)-**1**₂₂ zum enantiomerenreinen Chlorid (*S*)-**2**₂₂.

Eintrag	R	T [°C]	Verhältnis ^c 2 ₂₂ / 4 ₂₂	A [%] (<i>S</i>)- 2 ₂₂	(<i>S</i>)- 2 ₂₂ [% <i>ee</i>] ^d
1	Ph	40	$\geq 98:2$	91% ^b	99
2	Me	RT	86:14	78% ^a	99

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2**₂₂/**4**₂₂ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. *ee*-Wert über chirale GC bestimmt: vor/nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

In Anlehnung an die Chlorierung des racemischen aliphatischen Alkohols **1**₁₈ wurde enantiomerenreines 4-Phenyl-2-butanol ($\geq 99\%ee$) mit BzCl in Gegenwart von DECP als Katalysator bei 40 °C umgesetzt. Dabei wurde enantiomerenreines Chlorid (*R*)-**2**₁₈ nach chromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 83% mit einem *ee*-Wert von $\geq 99\%ee$ unter Inversion der absoluten Konfiguration isoliert.



Schema 76: Synthese von enantiomerenangereichertem (*R*)-2-Chlor-4-phenylbutan ((*R*)-**2**₁₈). a. Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2**₁₈/**4**_{18b} aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

4.2.7 Aminoalkohole, Indole und Methodenlimitierungen

In Analogie zu anderen Katalyseprotokollen in unserer Gruppe sollten verschiedene Aminoalkohole, wie z. B. *N*-geschützte Ethanolamine, Cbz-Phenylalaninol und 2-(3-Indoyl)ethanol in Gegenwart von Cyclopropanonen als Katalysatoren umgesetzt werden.^[2,3] Dabei wurde deutlich, dass unter Variation der Versuchsbedingungen keine der Reaktionen erfolgreich die gewünschten Chloride lieferte, da entweder kein Umsatz oder Zersetzung der Startmaterialien beobachtet wurde. Dabei konnte nicht bestimmt werden, ob lediglich die Schutzgruppen abgespalten wurden oder alternative Reaktionen stattfanden, da es zur Bildung komplexer Produktgemische kam.

Um den Einfluss dieser Strukturelemente auf die Reaktion besser abschätzen zu können wurde ein "Robustness-Screening" nach Glorius durchgeführt.^[126] Dazu wurden der Modellreaktion unter Standardbedingungen (Chlorierung von 4-*tert*-Butylbenzylalkohol mit DECP und BzCl) verschiedene Additive (1.0 Äq) zugesetzt, um deren Auswirkung auf die Entstehung von 4-*tert*-Butylbenzylchlorid (**2**₁) zu beobachten. Als Referenzen sind die unkatalysierte Reaktion (Eintrag 1) und die optimalen Bedingungen der Cyclopropanonkatalyse angegeben (Einträge 2 und 3). Wenn (*S*)-1-Chlor-3-Phenyl-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-Propylamin⁷ als Additiv eingesetzt wurde, ließ sich kein Einfluss auf die Modellreaktion feststellen, und das Additiv wurde nach der Reaktion noch mit quantitativer Ausbeute im Rohprodukt nachgewiesen (Eintrag 4). Folglich kann in diesem Fall eine Inhibierung der Reaktion oder die Zersetzung des Additivs ausgeschlossen werden.

⁷ Wurde von Peter Huy zur Verfügung gestellt.

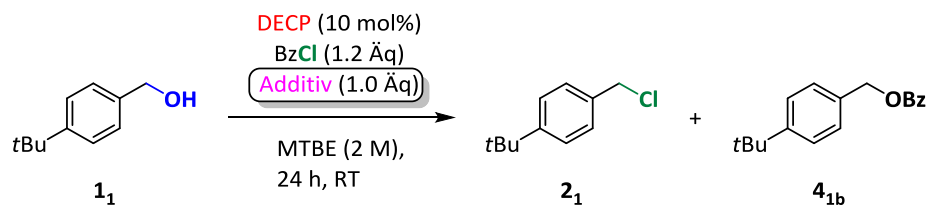
Bei Verwendung eines chlorierten Indolderivates, zeigt sich ein deutlicher Einbruch in der Ausbeute (7-46%) und dem Verhältnis von Chlorid zu Ester **2₁/4_{1b}** (19:81 bzw. 69:31) in Abhängigkeit von der eingesetzten Katalysatorladung (Einträge 5 und 6). Auch hier war das Additiv nach der Reaktion noch fast vollständig nachweisbar. Dies lässt vermuten, dass das 3-(2-Chlorethyl)-1*H*-indol nicht während der Bildung zersetzt wird, sondern eine Inhibierung des Katalysators eine mögliche Erklärung liefert. Da im ¹H-NMR des Rohproduktes noch BzCl nachgewiesen wurde, lässt sich eine Nebenreaktion des Carbonsäurechlorids in diesem Fall vermutlich ausschließen.

Anschließend wurde Indol und substituierte Derivate davon getestet, um deren Einfluss besser zu verstehen. Bei der Verwendung von Indol und 3-Methylindol als Additive entstand der Ester **4_{1b}** als Hauptprodukt, während das Chlorid **2₁** nur in Spuren gebildet wurde (**2₁/4_{1b}** = 10:90 bzw. 16:84, Einträge 7 und 8). Im Vergleich zur Reaktion in Abwesenheit eines Katalysators (Eintrag 1) lieferte die Verwendung von Indol ähnliche Ergebnisse. Einen deutlich geringen Einfluss auf die Bildung des Chlorids **2₁** und die Selektivität der Reaktion hatte 1-Methylindol (**2₁/4_{1b}** = 51:49, Eintrag 8). Erst beim Einsatz vom zweifach substituierten 1,3-Dimethylindol lässt sich kein Einfluss auf die Modelreaktion mehr feststellen (Eintrag 9). Folglich lässt sich vermuten, dass sowohl die NH-Gruppe des Indolrings (Einträge 7 und 8) durch Inhibierung des Katalysators, als auch die unsubstituierte 3-Position (Eintrag 9), durch Friedel-Crafts-Acylierungen den Reaktionsverlauf sehr stark beeinflussen. Letztere Vermutung lässt sich auf die Bildung des Chlorids **2₁** in 22%iger Ausbeute zurückführen, die den überschüssigen 0.2 Äq BzCl entsprechen, wenn 1.0 Äq an einer FC-Acylierung verbraucht worden sind. Dies könnte durch die Zugabe von 2.2 Äq BzCl zur Reaktion getestet werden.

Weiterhin wurden noch Phenol und 2-Oxindol als Additive mit Wasserstoffbrücken-Donorfunktionen getestet, aber es wurde keine negative Auswirkung auf die Modelreaktion beobachtet. Die Additive wurden nach der Reaktion noch fast vollständig im Rohprodukt nachgewiesen (Einträge 10 und 11). Folglich lässt sich annehmen, dass nicht alle NH oder OH-Gruppen die Entstehung des Chlorids beeinflussen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass NH-Protonen mittels H-Brückenbindung mit dem Carbonylsauerstoff des Cyclopropenonkatalysators wechselwirken können. Ein NMR-Experiment mit äquimolaren Mengen Indol und DECP in CDCl₃ bei Raumtemperatur zeigte keine signifikanten Verschiebungen der NMR-Signale, so dass keine eindeutigen Rückschlüsse auf eine Wechselwirkung der beiden Verbindungen gezogen werden konnten.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 37: Einfluss verschiedener Additive auf die Modellreaktion mit 4-*tert*-Butylalkohol **1**₁.



Eintrag	Additiv	Verhältnis 2 ₁ / 4 _{1b}	A [%] 2 ₁	A [%] Additiv	U [%]
1	/ (unkat.)	≤2:98	≤2	/	24
2	/	≥98:2	98	/	≥98
3 ^a	/	≥98:2	97	/	≥98
4		≥98:2	98	≥98	≥98
5		69:31	46	≥98	68
6 ^a		19:81	7	90	41
7		10:90	3	≤2	35
8		16:84	6	61	42
9		51:49	22	n.b.	45
10		≥98:2	95	87	≥98
11		≥98:2	94	87	≥98
12		≥98:2	96	80	≥98

Gemäß **AAV I** wurde Alkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) in Gegenwart von DECP (10 mol%) in MTBE (2 M) mit BzCl (1.2 Äq) und dem Additiv (1.0 Äq) für 24 h bei RT umgesetzt. Ausbeuten mittels internem NMR-Standard aus dem Rohprodukt bestimmt. Verhältnis **2**₁/**4**_{1b} aus Rohprodukt bestimmt. a. Mit 1 mol% DECP durchgeführt. Die chlorierten Derivate aus den Einträgen 4-6 wurden von Peter Huy zur Verfügung gestellt.

Im Folgenden wurden zwei *N*-Phthaloyl-geschützte β -Aminoalkohole **1₂₃** und **1₂₄** synthetisiert (siehe Abschnitt 4.2.9), um zu untersuchen, ob eine Umsetzung von Imiden mit Hydroxyfunktion mit Cyclopropenenonkatalyse möglich ist. 2-Chlor-*N*-phthaloyl-ethylamin wurde unter Standardbedingungen bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C mit einer sehr guten Ausbeute von 84% isoliert (Tabelle 38). Im Rohprodukt wurde der Ester **4_{23b}** in einem Verhältnis von 8:92 zum Chlorid **2₂₃** nachgewiesen (Eintrag 1). Die Chlorierung des *N*-Phthaloyl-geschützten Phenylalaninols **1₂₄** unter analogen Bedingungen, aber höherer Verdünnung aufgrund der schlechteren Löslichkeit, lieferte das Chlorid **2₂₄** und den entsprechenden Ester **4_{24b}** in einem Verhältnis von 1:1 (Eintrag 2). Durch Erhöhung der Temperatur auf 80 °C wurde das Chlorid **2₂₄** in einer guten Ausbeute isoliert (81%, Einträge 3-5).

Tabelle 38: Synthese der beiden Phthaloyl-geschützten Aminochloride **2₂₃** und **2₂₄**.

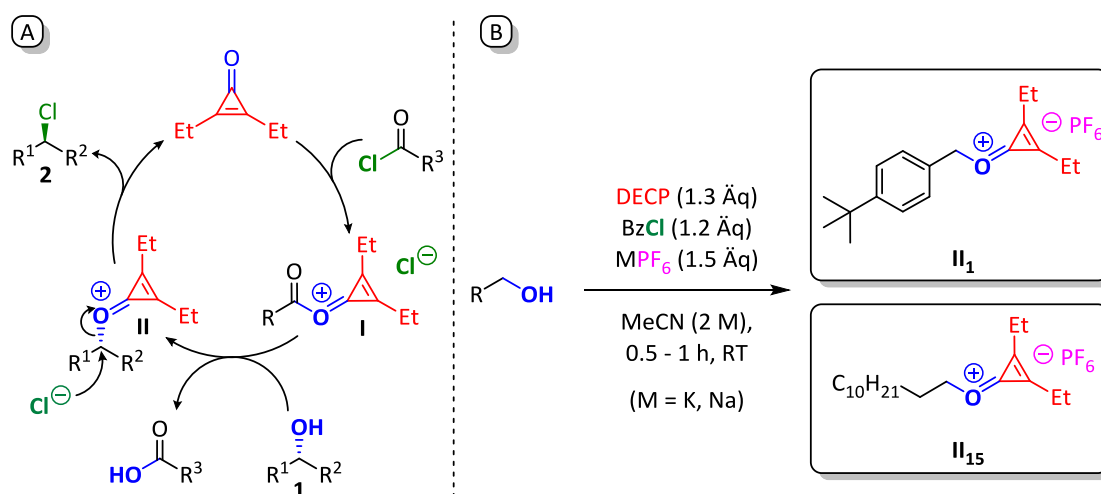
Eintrag	R	DECP (mol%)	LM [M]	T [°C]	Verhältnis ^c 2/4	A [%] 2
1	H	10	MTBE (2)	40	92:8	84 ^b
2	Bn	"	MTBE (1)	"	48:52	24 ^a
3	"	"	"	60	56:44	33 ^a
4	"	20	Dioxan (1)	80	91:9	82 ^a
5	"	"	Dioxan (2)	"	86:14	81 ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2/4** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

4.2.8 Nachweis von Cyclopropeniumintermediaten

Um den Mechanismus, welcher auf Grund der Vorarbeiten von Lambert und Huy postuliert wurde, zu bestätigen,^[2,3,29,120] wurde versucht die Cyclopropeniumintermediate **I** und **II** durch Anionenaustausch mit nicht-nukleophilen PF₆-Anionen zu stabilisieren. Das Intermediat **II** wurde bereits von Lambert per ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet, aber nicht vollständig charakterisiert.^[76] Dabei wird angenommen, dass DECP im ersten Schritt vom Säurechlorid aktiviert wird und sich das geladene Intermediat **I** bildet, das mit dem Startalkohol **1** zum Intermediat **II** reagiert (Schema 77, A). Dabei wird die entsprechende Carbonsäure als Koppelprodukt gebildet. Durch den Angriff des Chloridanions am Intermediat **II** wird das Produkt **2** gebildet und der Katalysator wieder freigesetzt, um im nächsten Katalysezyklus erneut reagieren zu können.

Zum Nachweis der Cyclopropeniumintermediate **II**₁ und **II**₁₅ wurde 4-*tert*-Butylbenzylalkohol und 1-Dodecanol zusammen mit DECP und Natrium- bzw. Kaliumhexafluorophosphat in MeCN vorgelegt und langsam BzCl zugegeben (Schema 77, B). Nach der Reaktionszeit *t* wurde eine Probe aus der Reaktionssuspension entnommen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CDCl₃ aufgenommen, über MgSO₄ filtriert und per NMR-Analyse spektroskopisch charakterisiert. Dabei wurde die Bildung von neuen Spezies beobachtet, die durch 2D-NMR-Spektroskopie als die Intermediate **II**₁ und **II**₁₅ (Schema 77, B) identifiziert werden konnten. Ein Nachweis über die Entstehung der Intermediate des Typs **I** konnte über diesen Ansatz nicht erbracht werden.



Schema 77: A. Vorgeschlagener Mechanismus in Anlehnung an die Vorarbeiten von Lambert und Huy.^[2,3,29,120] B. Synthese der Cyclopropeniumintermediate **II**₁ und **II**₁₅.

Im Vergleich der NMR-Spektren von 4-*tert*-Butylbenzylalkohol und der Reaktionsmischung nach 30 min zeigte sich deutlich, dass die benzyliche CH₂-Gruppe des neu gebildeten Intermediats **II**₁ neben dem Sauerstoff um mehr als 1 ppm tieffeldverschoben war (5.72 ppm statt 4.70 ppm (Alkohol **1**₁) bzw. 4.57 ppm (Chlorid **2**₁), Abbildung 12), was sich mit den Beobachtungen von Lambert und Breslow deckt.^[76,121] Unter Berücksichtigung des gebildeten Benzoats **4**_{1b} (5.34 ppm) kann errechnet werden, dass das Cyclopropeniumion **II**₁ in 81%iger Ausbeute gebildet wurde.

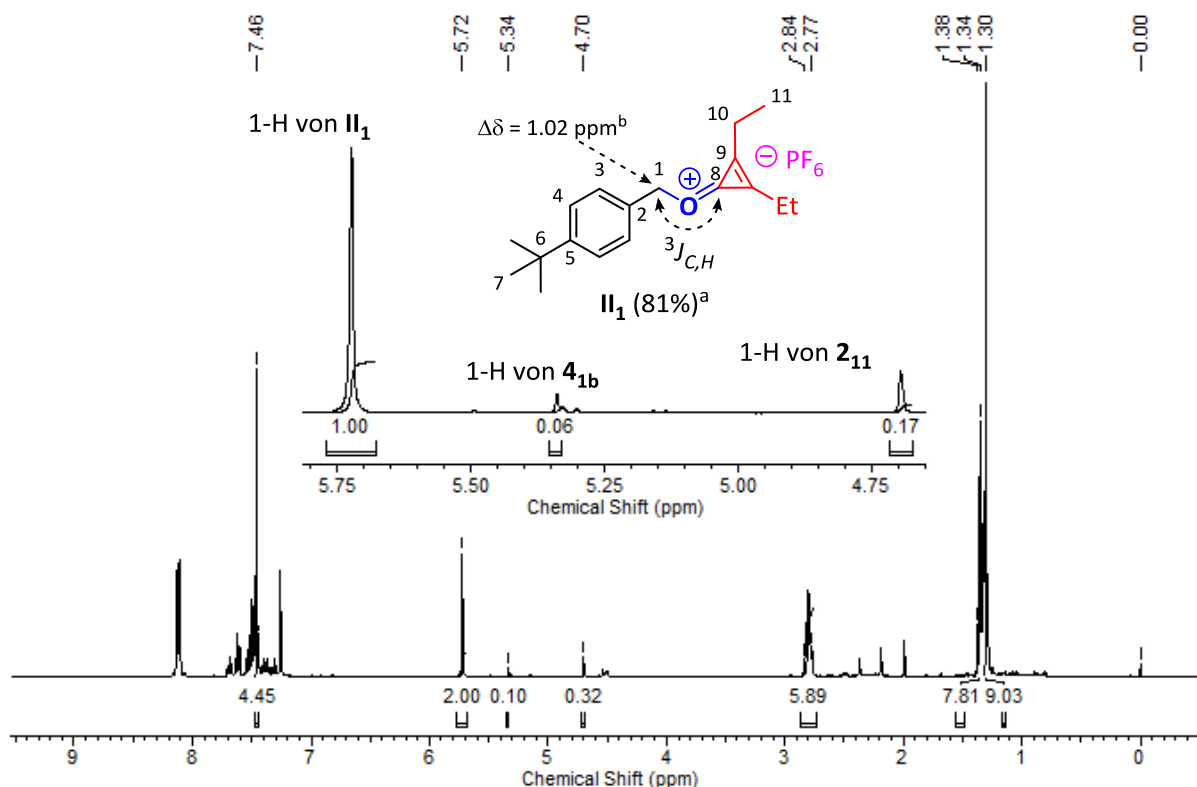


Abbildung 12: ^1H -NMR-Spektrum des Intermediats **II**₁ mit Spuren des Benzoats **4**_{1b}.

Während im NOESY-NMR-Spektrum keine Beweise für eine räumliche Nachbarschaft zwischen den Ethylgruppen von DECP und der CH_2 -Gruppe des Alkohols **1**₁ gefunden wurden, lieferte das HMBC-Spektrum eine deutliche skalare 3J -Kopplung zwischen der CH_2 -Gruppen (1-H) neben dem Carbonylsauerstoff und dem quartären C des DECP (C-8), wie aus Abbildung 13 deutlich

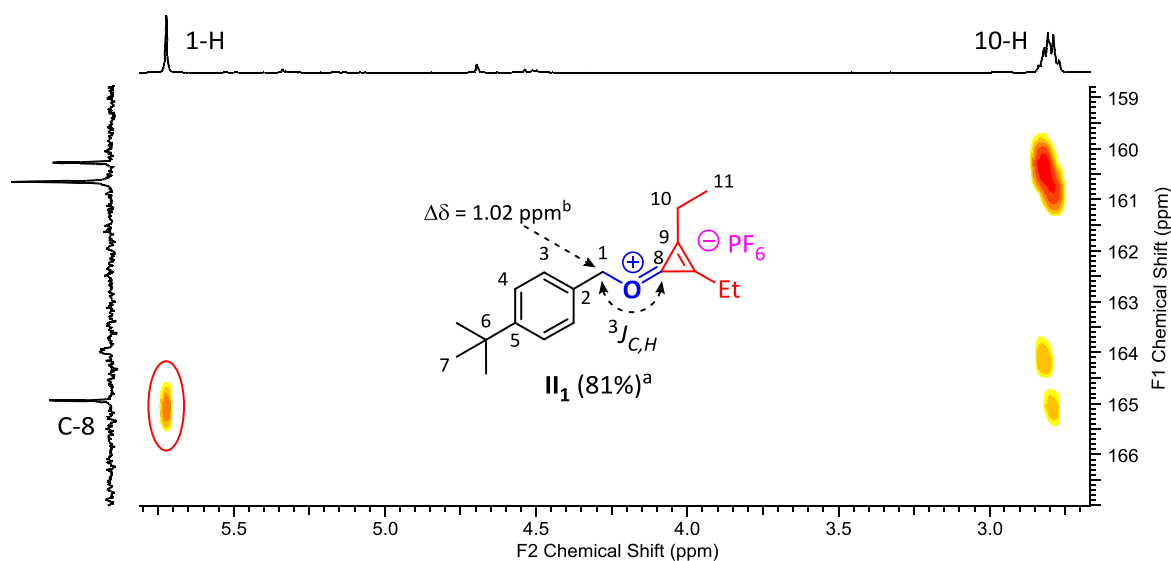


Abbildung 13: Ausschnitt des HMBC-NMR-Spektrums des Intermediats **II**₁ mit dem Kreuzpeak zwischen 1-H und C-8 (roter Kreis).

Zum Nachweis des entsprechenden Intermediats **II**₁₅ ausgehend von DECP und 1-Dodecanol wurde nach 1 h eine Probe der Reaktionsmischung entnommen und per NMR-Spektroskopie analysiert. Auch hier wurde im Intermediat **II**₁₅ eine deutliche Verschiebung der CH₂-Gruppe neben dem Sauerstoff (4.77 ppm) um über 1 ppm im Vergleich zu 1-Dodecanol (3.68 ppm) bzw. 1-Chlordodecan (3.53 ppm) beobachtet (Abbildung 14, oben). Der Beweis, dass das postulierte Intermediat so vorliegt, kann auch hier über eine skalare ³J-Kopplung zwischen CH₂-Gruppe (1-H) und dem Carbonyl-Kohlenstoffatom (C-13) erbracht werden (Abbildung 14, unten).

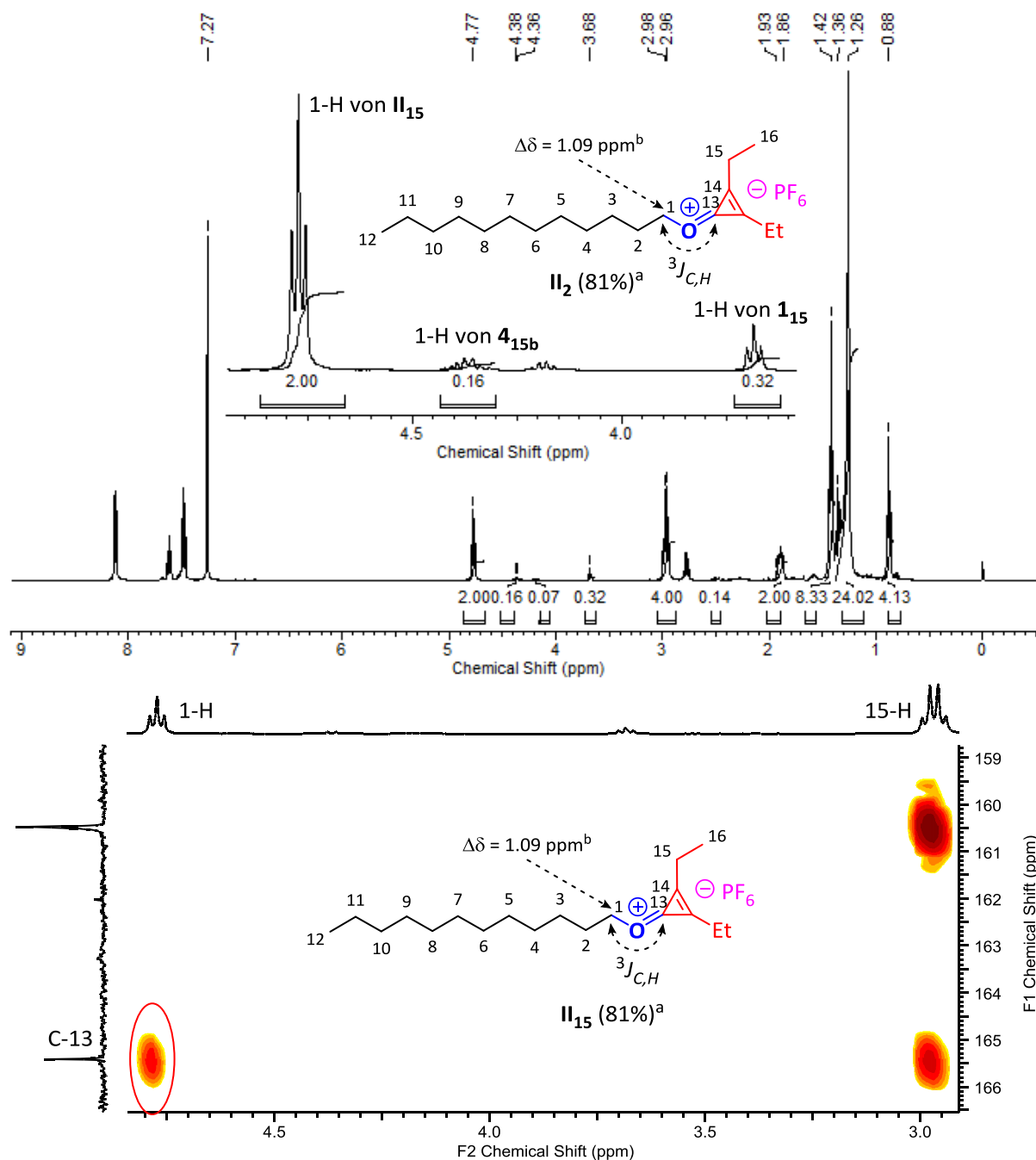
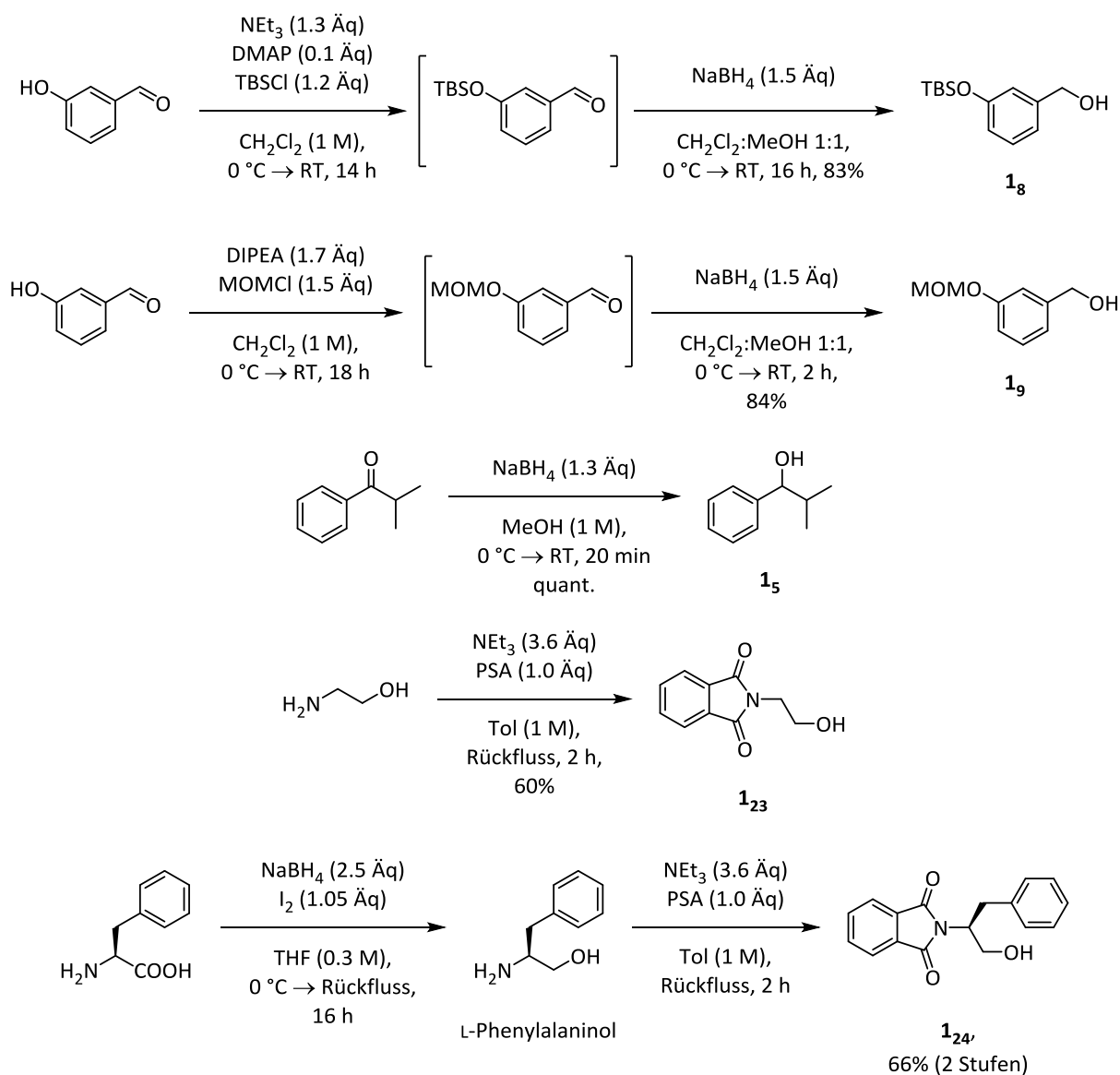


Abbildung 14: ¹H-NMR-Spektrum des (2,3-Diethylcycloprop-2-en-1-ylidene)(dodecyl)oxonium-Hexafluorophosphat(V) (**II**₁₅) und Ausschnitt des HMBC-Spektrums des Intermediats **II**₁₅ mit dem Kreuzpeak zwischen 1-H und 13-C (roter Kreis).

4.2.9 Synthese der Substratalkohole

Um das Substratspektrum zu erweitern wurden zunächst verschiedene Alkohole synthetisiert (Schema 78). So wurden die benzyllischen Alkohole **1₈** und **1₉** mit einer säureempfindlichen TBS- bzw. MOM-Schutzgruppe im Eintopfverfahren ausgehend von 3-Hydroxybenzaldehyd durch Schützung der Hydroxygruppe und anschließende Reduktion mit NaBH₄ hergestellt.^[2] Die MOM-Schützung erfolgte unter Verwendung von MOMCl und DIPEA.^[127] 2-Methyl-1-Phenylpropanol **1₅** wurde durch NaBH₄-vermittelte Reduktion des 2-Methyl-1-Phenylpropan-1-on durchgeführt.^[2] Außerdem wurden die beiden komplexeren *N*-Phthaloyl-geschützten Aminoalkohole **1₂₃** und **1₂₄** durch Kondensation von Phthalsäureanhydrid (PSA) mit 2-Aminoethanol bzw. L-Phenylalaninol in Gegenwart von NEt₃ in Toluol unter Rückfluss am Wasserabscheider synthetisiert.^[128,129] L-Phenylalaninol wurde ausgehend von L-Phenylalanin hergestellt und ohne weitere Aufreinigung zum gewünschten Produkt **1₂₄** mit einer Gesamtausbeute von 66% umgesetzt.^[130]



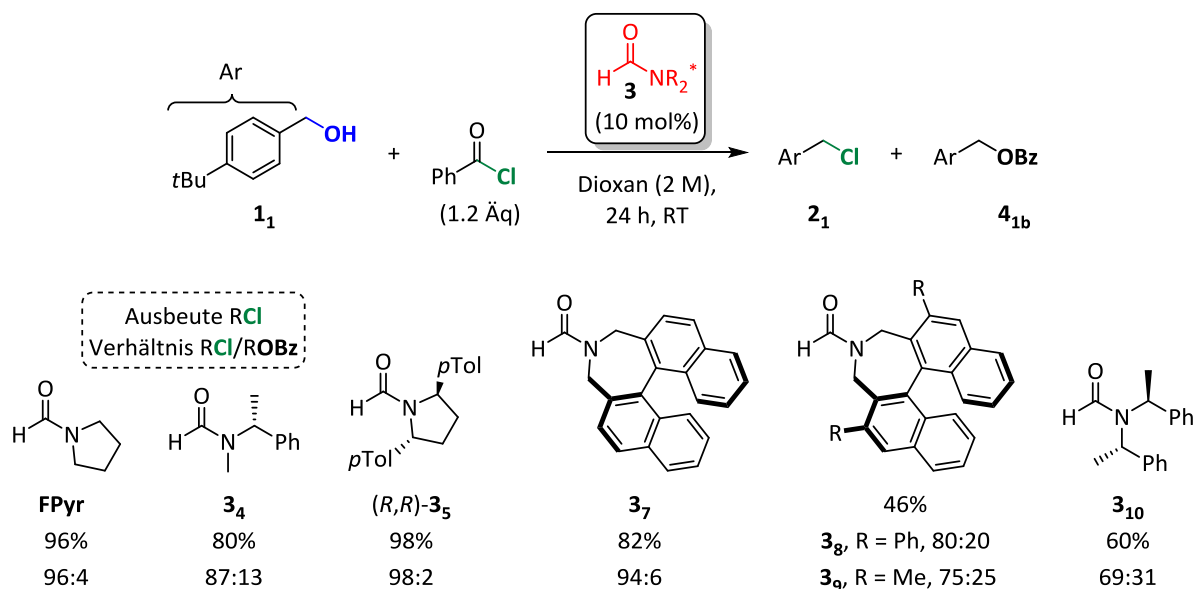
Schema 78: Synthese der benzylichen Alkohole **1₅**, **1₈** und **1₉** und der beiden β-Aminoalkohole **1₂₃** und **1₂₄**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Chirale Formamide als Lewis-Basen Katalysatoren

Ein Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von katalytischen kinetischen Racematspaltungen von Alkoholen **1** zu Alkylchloriden **2** mit chiralen Formamiden **3** als Lewis-Basen-Katalysatoren und Säurechloriden als Chlorierungsreagenzien. Ausgehend von Vorarbeiten, in denen diese Umsetzung unter nicht asymmetrischen Bedingungen mit *N*-Formylpyrrolidin als Katalysator beschrieben wurde, wurden zunächst verschiedene chirale Formamide synthetisiert. Diese wurden danach unter Standardbedingungen (Abschnitt 4.1.1) auf ihre Aktivität getestet, bevor sie mit 1-Phenylethanol als Modellsubstrat in einer kinetischen Racematspaltung umgesetzt wurden. Die Entwicklung der Katalysatoren baut, wie im Kapitel 4.1 erläutert, sukzessive aufeinander auf.

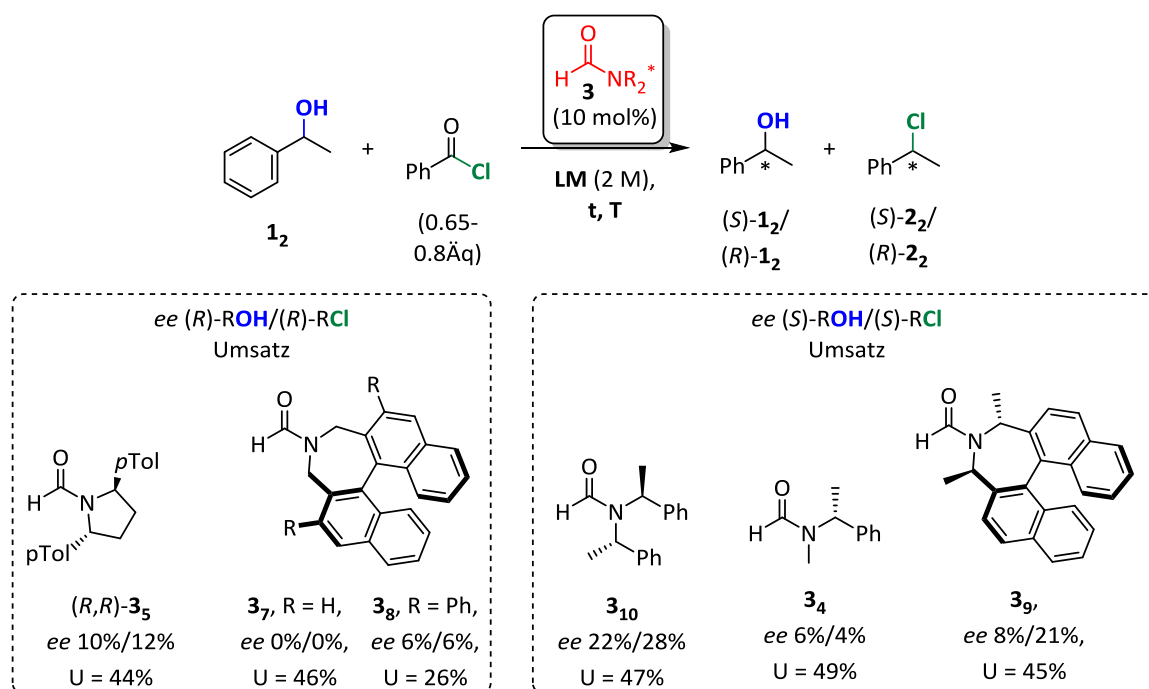
In den Aktivitätsscreenings wurden jeweils die Ausbeuten an Chlorid **2**₁ nach 24 h mittels internem NMR-Standard und das Verhältnis von Chlorid **2**₁ zu Ester **4**_{1b} aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt (Schema 79). Dabei konnte bei dem C₁-symmetrischen *N*-methylierten Formamid **3**₄ und den Ψ-C₂-symmetrischen Verbindungen (*R,R*)-**3**₅ und **3**₇ gute bis sehr gute Ausbeuten des Chlorids **2**₁ (90-98%) und gute Chemoselektivitäten erzielt werden (**2**₁/**4**_{1b} ≥ 87:13). Bei den aufwändig zu synthetisierenden Azepinderivaten **3**₈ und **3**₉ konnten mit 46% nur eine moderate Ausbeute des Chlorids **2**₁ mit einem Verhältnis von Chlorid zu Ester (**2**₁/**4**_{1b}) von 75:25 bzw. 80:20 erhalten werden. Das synthetisch besser zugängliche Ψ-C₂-symmetrische Bis(phenylethyl)formamid **3**₁₀ lieferte das Chlorid **2**₁ lediglich in 60% Ausbeute mit einem Verhältnis zum Ester **4**_{1b} von 69:31.



Schema 79: Standardbedingungen des Aktivitätsscreenings und Aktivitäten der synthetisierten chiralen Formamid-Katalysatoren.

Zusammenfassung und Ausblick

Parallel dazu wurden Untersuchungen zur kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol mit einer Katalysatorladung von 10 mol% durchgeführt, wobei ein Umsatz von ca. 50% angestrebt wurde (Schema 80). Dabei konnten mit den zunächst synthetisierten Katalysatoren **3₄** und (*R,R*)-**3₅** nur Enantiomerenüberschüsse von 6-10%*ee* (Alkohol **1₂**) bzw. 4-12%*ee* (Chlorid **2₂**) erzielt werden. Mit dem unsubstituierten Azepin-Derivat **3₇** als Referenz wurden die beiden unterschiedlich substituierten Azepinderivate **3₈** und **3₉** getestet. Auch hier konnten nur moderate 6-8%*ee* (Alkohol **1₂**) bzw. 6-21%*ee* (Chlorid **2₂**) erhalten werden. Die besten *ee*-Werte von 22%*ee* (**1₂**) bzw. 28%*ee* (**2₂**) lieferte das einfache Ψ -C₂-symmetrische Bis(phenylethyl)formamid **3₁₀**.



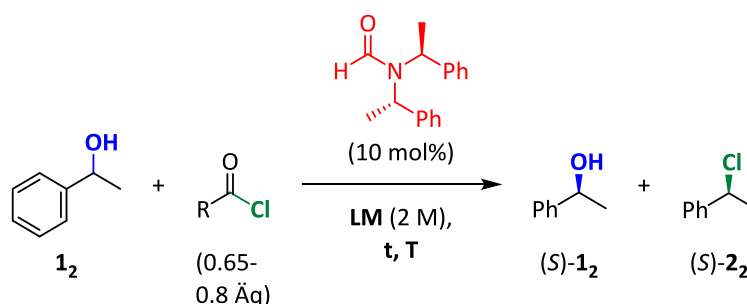
Schema 80: Kinetische Racematspaltungen mit 1-Phenylethanol als Standardsubstrat. Umsätze wurden aus dem ¹H-NMR des Rohproduktes und *ee*-Werte mittels chiraler GC bestimmt.

Anschließend wurden sowohl unterschiedliche, verzweigte Alkylchloroformiate, als auch aromatische mit elektronenschiebenden bzw. -ziehenden Substituenten auf ihre Aktivität untersucht. Dabei lieferten die aromatischen Verbindungen, Phenylchloroformiat (PCF), 4-Nitro-(4-NPCF) und 4-Methoxyphenylchloroformiat (4-MPCF) die vielversprechendsten Ergebnisse, so dass diese auch in Racematspaltungen mit **3₁₀** als Katalysator eingesetzt wurden (Tabelle 39). Mit PCF konnten im Vergleich zu BzCl bei einem Umsatz von 44% der Alkohol **1₂** mit 28%*ee* und das Chlorid **2₂** mit 41%*ee* erhalten werden (Einträge 1-4). Auch mit 4-MPCF wurden im Vergleich zu BzCl deutlich verbesserte *ee*-Werte erzielt (Eintrag 5). Die bisher besten Ergebnisse konnten durch die Verwendung von 4-NPCF erreicht werden, wobei bei einem Umsatz von 52% *ee*-Werte von 48% (Alkohol **1₂**) und 52% (Chlorid **2₂**) erhalten wurden.

Somit wurde der "proof of principle" erbracht, dass eine asymmetrische und gleichzeitige katalytische kinetische Racematspaltung von Alkoholen zu den entsprechenden Chloriden mit

chiralen Formamiden als Lewis-Basen-Katalysatoren möglich ist. Jedoch bedarf es einem deutlich besseren Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus und der durchlaufenen Übergangszustände um sowohl den sterischen Anspruch als auch die Reaktivitäten der Katalysatoren und Chlorierungsreagenzien auf die vorliegende Reaktion abzustimmen, so dass auch synthetisch sinnvolle *ee*-Werte möglich sind. Weitere Synthesen und Untersuchungen einer Vielzahl anderer Katalysatoren und/oder Chlorierungsmittel, wie z. B. Chloroformiaten, ist notwendig, um die nötigen Reaktionsbedingungen zu validieren und neue Protokolle zu finden.

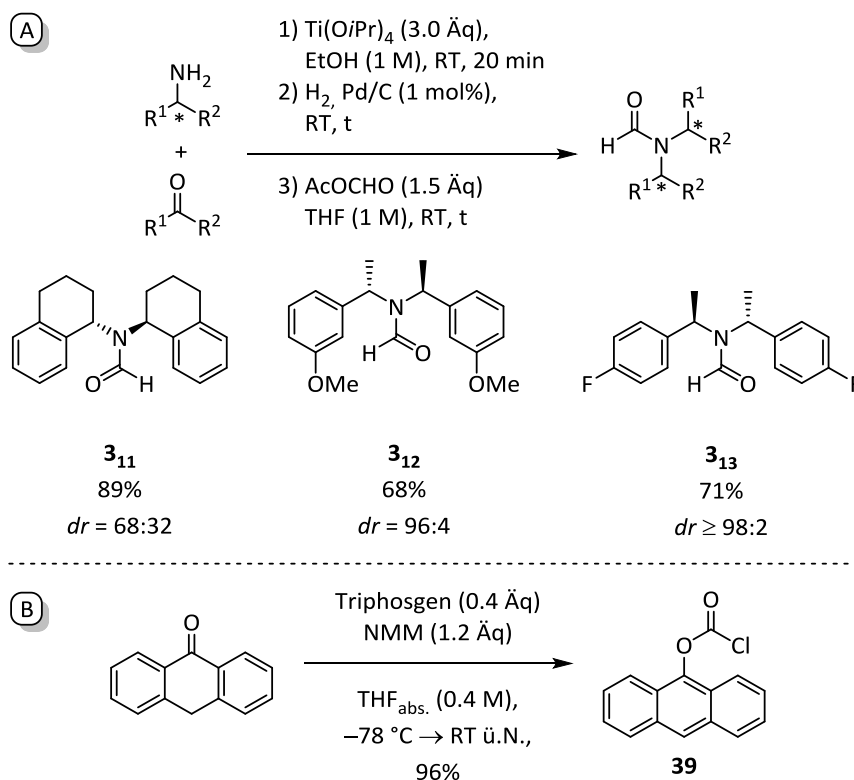
Tabelle 39: Racematspaltungen mit unterschiedlichen Chloroformiaten.



Eintrag	R	U [%] ^a	(S)- 1₂ [%ee] ^b	(S)- 2₂ [%ee] ^b
1	Ph	11	5	35
2	"	47	22	28
3	PhO	22	8	40
4	"	44	28	41
5	4-MeO-PhO	32	36	50
6	4-O₂N-PhO	52	48	52

a. Umsätze wurden aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt. b. *ee*-Werte wurden mittels chiraler GC ermittelt.

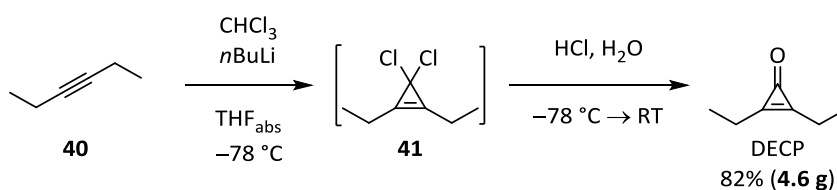
Wie im Zuge dieser Arbeit deutlich wurde, sind für Racematspaltungen Ψ -C₂-symmetrische Katalysatoren mit analoger Struktur zu **3₁₀** besser geeignet als 2,5-Disubstituierte Formylpyrrolidine oder Azepinderivate. Folglich wurde die Synthese äquivalenter Katalysatoren in Analogie zu Literaturprotokollen durchgeführt (Schema 81, A).^[118] Dabei wurden die Formamide **3₁₁**, **3₁₂** und **3₁₃** in moderaten bis guten Ausbeuten mit *dr*-Werten zwischen 68:32 und \geq 98:2 isoliert. Außerdem konnte in Vorarbeiten durch Peter Huy gezeigt werden,^[83] dass auch der Zugang zu einer Vielzahl von Chloroformiaten durch eine einfache Reaktion mit Triphosgen möglich ist, wie am Beispiel des Anthracenylchloroformiates **39** gezeigt wurde (Schema 81, B). Mit diesen Synthesen an der Hand und einer genügend großen Katalysator- und Chlorierungsmittelbibliothek scheint es möglich, mit weiteren Experimenten geeignete Reaktionsbedingungen für die asymmetrische katalytische Racematspaltung mit chiralen Formamiden als Lewis-Basen-Katalysatoren zu finden.



Schema 81: A. Synthese unterschiedlicher C₂-symmetrischer Katalysatoren mit Beispielen.
B. Allgemein anwendbare Chloroformatsynthese.

5.2 Cyclopropenon-katalysierte Dehydroxychlorierungen

Ein zweites Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung Cyclopropenon-katalysierter Dehydroxychlorierungen von Alkoholen mittels Carbonsäurechloriden als Chlorierungsreagenzien. Dabei wurde zunächst die Literatursynthese von Diethylcyclopropenon (DECP) optimiert, um eine bessere Skalierbarkeit zu erzielen.^[79] Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen war es möglich mit geringeren Reagenzienmengen (CHCl_3 und $n\text{BuLi}$) und bei einer Konzentration des Alkins **40** von 1 M in THF reproduzierbar gute Ausbeuten in einem Reaktionsmaßstab von 50 mmol zu erzielen (Schema 82).



Schema 82: Synthese von Diethylcyclopropenon (DECP) im 50 mmol-Maßstab mit guter Ausbeute.

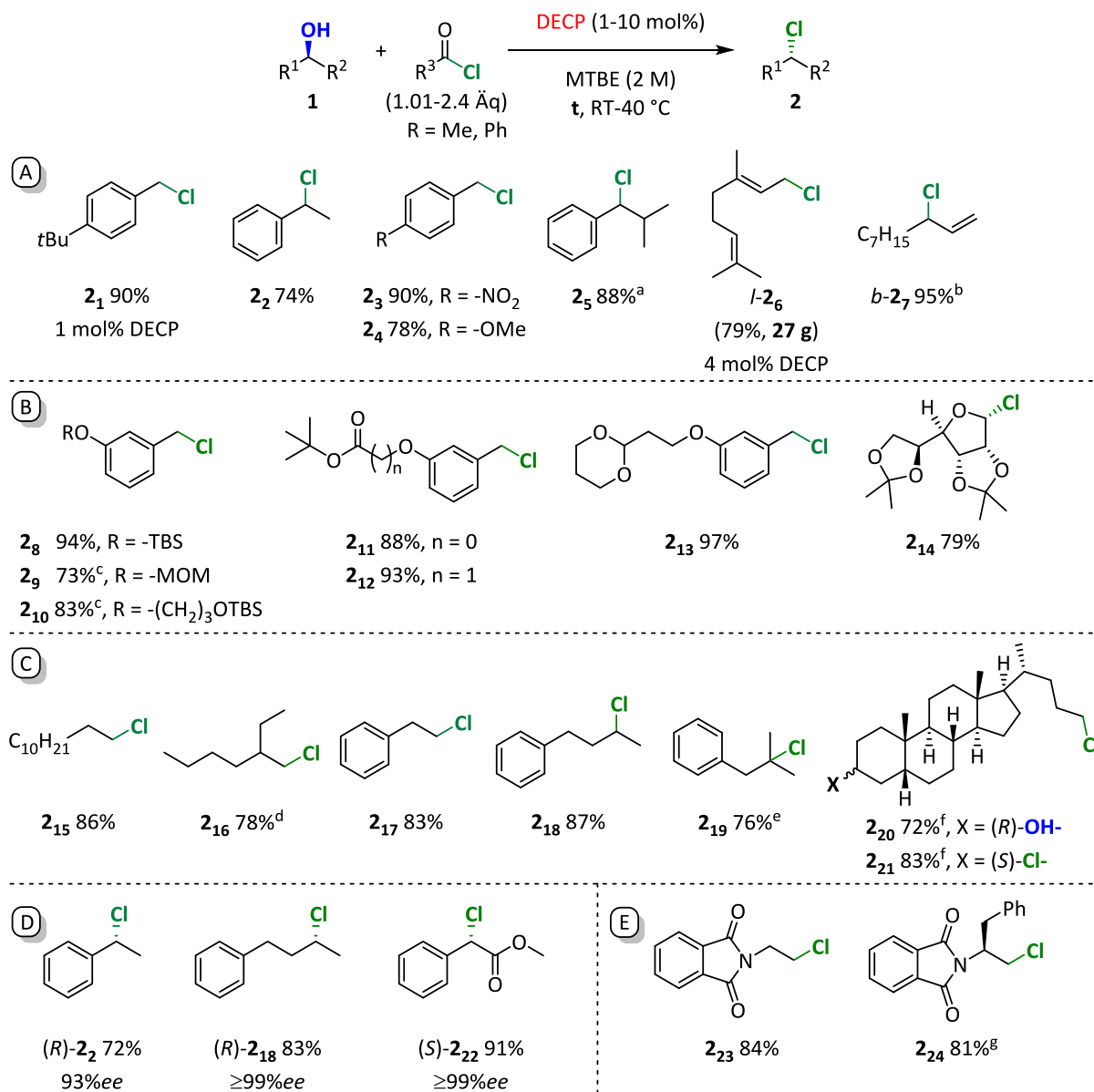
Nach Optimierungen, die Julia Dräger bereits während ihrer Bachelorarbeit zu diesem Thema durchgeführt hatte,^[80] wurde zunächst die Katalysatorladung von Diphenylcyclopropenon (DPCP) und DECP anhand von 4-*tert*-Butylbenzylalkohol als Modellsubstrat und BzCl als Chlorierungsmittel untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass DPCP durch DECP ersetzt werden kann und sogar zu besseren Chemoselektivitäten (Verhältnis **2**₁/**4**_{1b}) führte. Außerdem konnte die Katalysatorladung von DECP bis auf 1 mol% verringert werden, wobei sich das gewünschte Chlorid **2**₁ in einer sehr guten Ausbeute von 97% bildete (Eintrag 6). Außerdem wurden auch mit 0.5 mol% DECP und einem Umsatz von 75% noch 70% Chlorid **2**₁ gebildet. Solch geringe Katalysatorladungen sind eher unüblich für Organokatalysatoren, so dass die Verwendung von 1 mol% DECP ein deutlicher Vorteil dieser Methode ist. Eine Vergleichsreaktion mit 1 mol% FPyr als Katalysator zeigte, dass das Chlorid nur noch als Nebenprodukt mit 7% gebildet wurde, wobei der Ester **4**_{1b} aufgrund Dominanz der unkatalysierten Reaktion als Hauptprodukt entstand (Eintrag 8). Dadurch wurde die verbesserte Effizienz von DECP (Aktivität, Chemoselektivität und Turn-over) deutlich.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch AcCl als Chlorierungsmittel eingesetzt werden kann, wobei TCT ungeeignet erscheint, da es aufgrund von Nebenproduktbildung schlechtere Ausbeuten liefert. Die Verwendung von AcCl hat vor allem den Vorteil, dass lediglich Essigsäure statt Benzoessäure als Koppelprodukt entsteht, wodurch die Atomökonomie der Reaktion verbessert wird. Durch die höhere Reaktivität von AcCl wurde jedoch eine Katalysatorladung von 10 mol% verwendet, um die Acetatbildung durch die unkatalysierte Reaktion besser unterdrücken zu können.

Mittels der optimierten Bedingungen wurde ein vielfältiges Substratspektrum primärer, sekundärer und tertiärer Alkylchloride **2**, ausgehend von den Alkoholen vom Typ **1**, aufgebaut (Schema 83). Dabei wurden zunächst benzyliche und allyliche Chloride synthetisiert (Schema 83, A). Die Chlorierungen der sekundären Alkohole zeigte, dass diese eliminierungsempfindlich sind, so dass Chlorid **2**₅ Spuren des Olefins **5**₅ enthielt, welches säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden konnte. Geranylchlorid *l*-**2**₆ konnte im 200 mmol-Maßstab mit 4 mol% DECP in reproduzierbaren Ausbeuten von 79% hergestellt werden, wobei nur wenig Isomerisierung zum verzweigten Linalylchlorid *b*-**2**₆ beobachtet wurde (*l*/*b* ≥ 98:2). Auch die Chlorierung des isomerisierungsempfindlichen Alkohols *b*-**1**₇ gelang nach Optimierung mit sehr guten Ausbeuten von 93-95%. Dabei wurde ein Isomerengemisch im Verhältnis von 79:20:1 bzw. 76:22:2 der Regioisomere *b*-**2**₇/*l*-**2**₇/*l*-**2**₇ isoliert. Wie bereits oben erwähnt können mit der beschriebenen Methode auch Substrat mit säurelabilen Gruppen umgesetzt werden (Schema 83, B). Ebenfalls konnten Acetale, Carbonate, Ester und ein Mannofuranosid-Derivat (**2**₁₄) in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden, wobei lediglich bei letzterem eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C nötig war, da sonst kein vollständiger Umsatz erreicht wurde.

Wie in Vorarbeiten herausgestellt, waren zur Chlorierung aliphatischer Alkohole höhere Reaktionstemperaturen nötig.^[2,3] Neben den einfacheren Substraten **2**₁₅, **2**₁₆, **2**₁₇ und **2**₁₈ konnte auch das sterisch anspruchsvolle tertiäre Chlorid **2**₁₉ erfolgreich synthetisiert werden (Schema

83, C). Jedoch mussten auch hier die Reaktionsbedingungen erst optimiert werden. Außerdem enthält das Produkt das durch Eliminierung entstandene Olefin **5**_{19a}, dass säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden konnte (**2**₁₉/**5**_{19a} = 92:8). Außerdem konnte Lithocholanylalkohol **1**₂₀ selektiv einfach oder doppelt chloriert werden.



Schema 83: Substratspektrum der Cycloproponon-katalysierten Dehydroxychlorierungen.⁸

Weiterhin konnte durch die Chlorierung enantiomerenreiner Alkohole gezeigt werden, dass die Cycloproponon-Katalyse unter Inversion der Konfiguration verläuft (Schema 83, D). Lediglich bei (R)-1-Phenylethylchlorid (R)-**2**₂ konnte eine leichte Racemisierung beobachtet werden (99%ee Alkohol → 93%ee Chlorid), wobei (R)-**2**₁₈ und (S)-**2**₂₂ in guten Ausbeuten und ≥99%ee isoliert wurden. Abschließend wurden noch die beiden β-Aminoalkohole **1**₂₃ und **1**₂₄ chloriert

⁸ a. Reaktionstemperatur 60 °C. b. **b-2**₇/**l-E-2**₇/**l-Z-2**₇ = 76:22:2. c. 1.3 Äq N(*i*Bu)₃, 1.5 Äq BzCl, 30 mol% DECP. d. 1.2 Äq 4-MeO-BzCl. e. **2**₁₉/**5**_{19a} = 92:8, MeCN. f. 20 mol% DECP. g. Dioxan

(Schema 83, E), wobei bei letzterem eine Reaktionstemperatur von 80 °C und Dioxan als Lösungsmittel nötig waren, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Aminoalkohole mit anderen Schutzgruppen oder Indol-Einheiten konnten mit dieser Methode nicht umgesetzt werden, so dass diese Beispiele eine Limitierung der vorliegenden Methode darstellen (Abschnitt 4.2.7).

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass Diethylcyclopropanon ein potenter Lewis-Basen Katalysator zur nukleophilen Substitution von Alkoholen zu Chloriden unter deutlich milderen Bedingungen darstellt, wobei zum ersten Mal AcCl statt den konventionellen Chlorierungsmitteln wie Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder Phosgen eingesetzt wurde. Dadurch kann aufgrund der Freisetzung von Essigsäure bzw. Benzoesäure als Koppelprodukt statt HCl eine hohe Funktionalgruppentoleranz erreicht werden. Durch erweiternde Arbeiten von Peter Huy konnte zusätzlich gezeigt werden, dass auch Alkylbromide und -iodide durch Finkelstein-artige Reaktionsbedingungen mit den entsprechenden Natriumhalogensalzen zugänglich sind.^[1] So ist es mit dieser Methode möglich, eine Vielzahl verschiedener Halogenide ausgehend von Alkoholen in guten Ausbeuten, Stereo- und Chemoselektivitäten mit guter Skalierbarkeit, hoher Funktionalgruppentoleranz und hohen Umsatzraten bis 100 herzustellen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden *Kieselgel PET-Fertigfolien* der Firma *Sigma-Aldrich* (mit Fluoreszenzindikator 254 nm) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254 \text{ nm}$, sowie einem Kaliumpermanganat-, Cer(IV)-Molybdatphosphorsäure- oder Ninhydrin-Tauchbad.

Zur **Säulenchromatographie** wurden selbst gepackte Säulen mit *Kieselgel 60* (40-63 μm bzw. 63-200 μm) der Firma *Macherey-Nagel* oder ultrareines Kieselgel (40-60 μm , 60 Å) der Firma *Acros Organics* genutzt. Für die Gradiententrennung wurde ein *Reveleris Flash-System* der Firma *Grace Discovery* mit *RediSep Rf Normalphasen-Säulen* der Firma *Teledyne Isco* verwendet. Dazu wurden trocken vorgepackte Kieselgelsäulen (4 g, 12 g, 24 g) verwendet und nach jedem Säulenvorgang gespült und getrocknet. Das Rohprodukt wurde zuvor in möglichst wenig CH_2Cl_2 gelöst und unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer auf Isolute (Kieselgur, *HM-N1000*, *Biotage*) adsorbiert. Zur Gradiententrennung mit PE:EtOAc wurde zunächst 5 min mit 0% PE vorkonditioniert und anschließend der Anteil an EtOAc langsam bis zum gewünschten Wert erhöht und der Gradient konstant gehalten während das Produkt eluierte.

^1H -NMR-Spektren wurden bei RT mit einem *Avance II 400* der Firma *Bruker* bei einer Resonanzfrequenz von 400 MHz aufgenommen. Die Auswertung erfolgte über die Software *ACD/NMR Processor Academic Edition* der Firma *ACD/Labs*. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm angegeben. Die Kalibrierung erfolgte mittels Tetramethylsilan in CDCl_3 als Lösungsmittel (TMS: $\delta = 0.00 \text{ ppm}$) oder MeOD ($\delta = 3.31 \text{ ppm}$). Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, br s = breites Signal, sowie deren Kombinationen wie z.B. ddt = Duplett von Duplett von Triplet und " Ψ -ddt" = Pseudo-Duplett von Duplett von Triplet.

^{13}C -NMR-Spektren wurden bei RT mit dem *Avance II 400 Plus* der Firma *Bruker* bei einer Resonanzfrequenz von 100 MHz aufgenommen. Die Auswertung erfolgte über die Software *ACD/NMR Processor Academic Edition* der Firma *ACD/Labs*. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf das Lösungsmittelsignal (CDCl_3 : $\delta = 77.00 \text{ ppm}$, MeOD: $\delta = 49.15 \text{ ppm}$). Da die ^{13}C -NMR-Spektren mit ^1H -Breitbandentkopplung aufgenommen wurden, werden keine Multiplizitäten angegeben. Zur korrekten Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurden geeignete 2-dimensionale Messmethoden wie **H,H-Cosy**, **HSQC**, **HMBC** und **NOESY** zu Hilfe genommen.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi* (Modell *LaChrom D-7000*) durchgeführt. Als chirale Säule diente eine *Chiracel OD-H* (250 x 4.6 mm, Korngröße 5 μm) der Firma *Daicel Industries*. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarray-Detektors (*Merck-Hitachi*, Modell *L-7455*) der Wellenlängen 190-300 nm. Als Auswertungsprogramm wurde der *MultiHSM-Manager* von *Merck* genutzt.

Gaschromatographie (GC) wurde an einem *GC-2010* der Firma *Shimadzu* durchgeführt, wobei eine *Chirasil-DeX-CB*-Säule (25 m x 0.25 mm) der Firma *Agilent Technologies* oder eine *FS Supreme-5-MS*-Säule (25 m x 0.25 mm) von *EMR* und Stickstoff als Trägergas eingesetzt wurde. Bei der GC-MS erfolgte die Detektion der Verbindungen über einen *GCMS-QP2010 Plus* Massendetektor der Firma *Shimadzu*. Die Auswertung erfolgte mit der Software *GC-* bzw. *GC-MS-Solution* der Firma *Shimadzu*.

Optische Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma *Perkin-Elmer* (Modell *341*) mit einer Glasküvette (1 dm Länge) bei 20 °C (± 1 °C) gemessen. Als Strahlungsquelle wurde eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589$ nm) verwendet und der spezifische Drehwert wurde nach Eingabe der Konzentration [g/100 mL] am Messgerät abgelesen.

Schmelzpunkte wurden unkorrigiert in offenen Schmelzpunktröhrchen mittels eines Schmelzpunktbestimmungsgerätes der Firma *Electrothermal* (Modell *9100*) gemessen.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mittels chemischer Ionisation (CI) im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes von Rudolf Thomes mit dem Gerät *MAT 95Q* der Firma *Finnigan* gemessen.

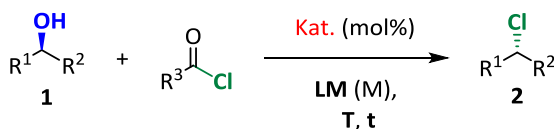
Zur **Gefriertrocknung** wurde eine Anlage von *CHRIST* (*Alpha 1-2 LD plus*) in Kombination mit einer Hybridpumpe von *Vacuubrand* genutzt.

Kommerzielle Chemikalien und Lösungsmittel wurden von *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *TCI*, *Alfa Aesar*, *Carbolution*, *Oxchem*, *ABCR* und dem *Zentralen Chemikalienlager* gekauft.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden von *Acros Organics* oder *Sigma-Aldrich* kommerziell erworben, wasserfreies THF über Natrium mit Benzophenon und anschließender Destillation vor Verwendung erhalten. Bei der Reaktionsführung mit wasserfreien Lösungsmitteln wurde unter Schutzgasatmosphäre (N_2 oder Ar) gearbeitet. Petrolether (Siedebereich 40-60 °C) und EtOAc wurden vor Gebrauch destilliert.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Katalysierte Chlorierungen mit Ausbeutenbestimmung mittels internem Standard und ^1H -NMR-Analyse.



Reaktionsführung: Abhängig vom Maßstab der Reaktion wurden in einem Glasvial (1.5 mL/4 mL) zunächst der Alkohol **1** (0.2–1.0 mmol, 1.0 Äq) und der Katalysator (1–30 mol %) vorgelegt⁹ und mit einer definierten Menge Lösungsmittel versetzt ([**1**] = 0.5–2 M). Anschließend wurde das Chlorierungsreagenz (0.4–2.4 Äq) bei der Temperatur **T** mittels einer Eppendorf-Pipette (bei flüssigen Reagenzien) zugegeben und die Reaktion für die Zeit **t** in einem Aluminiumkarussell bei der Reaktionstemperatur **T** gerührt.¹⁰

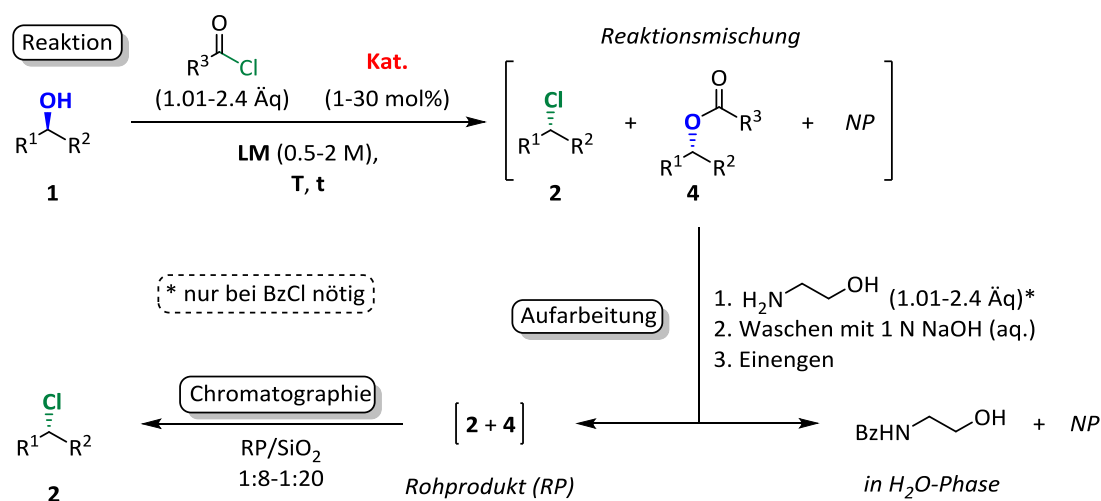
Aufarbeitung: Je nach Ansatzgröße wurde die Reaktionsmischung nach Abkühlen auf RT mit Et₂O (1–2 mL) und H₂O (0.5–1 mL) verdünnt. Anschließend wurde das Gemisch mit einer 20 mL Spritze aufgenommen¹¹ und durch Nachspülen des Reaktionsvials mit Et₂O (2–4 mL) und 1 M NaOH (aq., 1–2 mL) verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase erneut mit Et₂O (1–2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (600 mbar) entfernt und das Rohprodukt je nach Flüchtigkeit der Zielverbindungen dann für 5 min bei 200 mbar (Chloride **2** ≤ 10 C-Atome) oder 50 mbar (**2** > 10 C-Atome) getrocknet. Schließlich wurde das Rohmaterial mit einer definierten Menge internem Standard (20–50 mg) vollständig in 500 µL CDCl₃ gelöst, ca. 100 µL der resultierenden Lösungen in ein NMR-Röhrchen überführt und mit CDCl₃ (500 µL) weiter verdünnt.

⁹ Um die Genauigkeit der Katalysatorladung, gerade bei kleinen Mengen, zu erhöhen, wurden je nach Bedarf Stammlösungen unterschiedlicher Konzentrationen im Reaktionslösungsmittel hergestellt und mittels 1 mL Spritze ins Reaktionsgefäß überführt.

¹⁰ Aufgrund der Viskosität einiger Ausgangsmaterialien ist die Volumenbestimmung über Eppendorf-Pipetten ungenau. Daher wurde die Menge zusätzlich per Waage kontrolliert. Feststoffe wurden in einem tarierten Vial abgewogen, und diese dann in einer Portion möglichst verlustfrei zur Reaktionsmischung gegeben.

¹¹ Um Substanzverlust zu vermeiden, wurde die Kanüle der Spritze beim Extrahieren/Waschen mit einem Gummistopfen verschlossen.

AAV 2: Katalysierte Chlorierungen mit isolierten Ausbeuten.



Reaktionsführung: In einem 4 mL Vial wurde der Alkohol **1** (0.5-2.0 mmol, 1.0 Äq) zusammen mit dem Katalysator (1-30 mol%) und der entsprechenden Menge Lösungsmittel ([**1**] = 1-2 M) vorgelegt.⁹ Im Anschluss wurde das Chlorierungsmittel (1.01-1.5 Äq pro OH-Funktionalität) bei RT mittels Eppendorf-Pipette zugegeben,¹⁰ das Reaktionsvial wurde mit einem Schraubdeckel verschlossen und in einem Aluminiumkarussell, das im Vorfeld auf die Reaktionstemperatur **T** vorgeheizt wurde, platziert. Dann wurde die Mischung für die Zeit **t** bei der Temperatur **T** gerührt, bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz bestätigte.

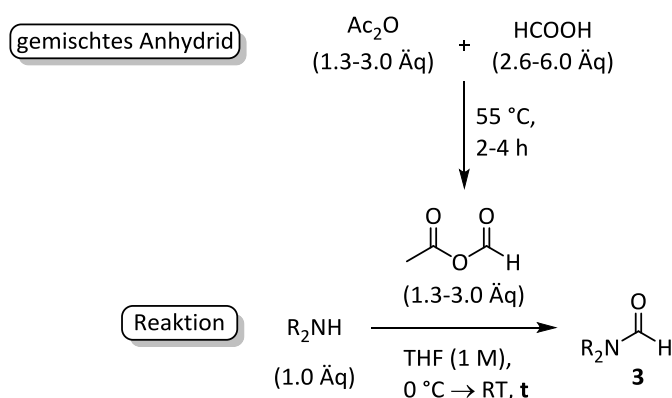
Aufarbeitung: Die Reaktion wurde mit Et₂O (2 mL) und H₂O (1 mL) verdünnt. Bei Verwendung von BzCl wurde das überschüssige Säurechlorid durch die Zugabe von Ethanolamin (1.01-2.4 Äq, äquimolare Mengen in Bezug auf die Äq BzCl) abgefangen und für weitere 5-10 min kräftig gerührt.¹² Anschließend wurde die Lösung mit einer 20 mL Spritze aufgenommen und durch Nachspülen des Reaktionsvials mit Et₂O (4 mL) und 1 M NaOH (aq., 4 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase erneut mit Et₂O (2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt (600 mbar). Je nach Flüchtigkeit der Zielverbindungen wurde der Rückstand für 5 min bei 200 mbar (Chloride **2** ≤ 10 C-Atome) oder 50 mbar (**2** > 10 C-Atome) getrocknet. Die Bestimmung des Umsatzes und des Verhältnisses von Chlorid zu Ester **2/4** erfolgte aus dem ¹H-NMR-Spektrum (3-10 mg) des Rohproduktes.¹³

¹² BzCl lässt sich chromatographisch nur sehr schlecht vom Produkt abtrennen. Der Umsatz von BzCl zu BzNH₂OH kann per DC verfolgt werden, um einen vollständigen Umsatz sicherzustellen. BzCl ist UV-aktiv, aber färbt mit KMnO₄- und Cer/MPS-Tauchbädern nicht an. Mit AcCl ist dieser Schritt nicht nötig, da der Überschuss bei der wässrigen Aufarbeitung hydrolysiert wird.

¹³ Bei hochsiedenden Verbindungen wurde die NMR-Lösung vor der chromatographischen Reinigung wieder zum Rohprodukt gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um die isolierte Ausbeute zu verbessern.

Chromatographie: Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (ultrareines SiO_2 , Massenverhältnis Rohprodukt/ SiO_2 1:8-1:15).^{14,15} Dabei wurden kleine Fraktionen von 2-4 mL Volumen gesammelt. Die Detektion der Produktfraktionen erfolgte unter einer UV-Lampe mit KMnO_4^- oder Cer/MPS-Tauchbädern. Die Trocknung der Produkte unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer erfolgte unter Beachtung oben beschriebener Zeiten und Drücken. Nur nicht flüchtige Chloride wurden abschließend im HV (Öle und Flüssigkeiten) oder mittels Lyophilisation (Feststoffe) getrocknet.

AAV 3: N-Formylierung mit HCOOH und Ac_2O .^[131]



Gemischtes Anhydrid: Abhängig vom Maßstab der Reaktion wurde in einem Glasvial (1.5 mL/4 mL) zunächst Ac_2O (1.3-3.0 Äq) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam HCOOH (2.6-6.0 Äq, Verhältnis $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 2:1) zugetropft und die Lösung für 2-4 h bei 55 °C erhitzt.¹⁶ Vor der Zugabe zur Reaktionslösung wurde die Mischung erneut auf 0 °C vorgekühlt.

Reaktion: Das Amin (1.0 Äq) wurde in THF gelöst (0.5-1 M) und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde das gemischte Anhydrid (1.3-3.0 Äq) zugetropft,¹⁷ die Reaktionslösung noch 5 min bei 0 °C und, nach Entfernen des Eisbades, für die weitere Zeit t bei RT gerührt.

¹⁴ Die Verwendung einer möglichst geringen Menge SiO_2 ist wichtig, um gute Ausbeuten sicher zu stellen, da sich insbesondere Chloride mit elektronenschiebenden Substituenten an Kieselgel zersetzen. Wenn möglich werden Laufmittelgemische gewählt, in denen die Produkte R_f -Werte ≥ 0.5 aufweisen, um die Verweilzeit auf der Chromatographiesäule zu minimieren.

¹⁵ Dabei wird das Rohprodukt mit ca. 0.5 mL Lösungsmittelgemisch verdünnt und die resultierende Mischung auf die Säule aufgetragen. Größere Mengen an Lösungsmittel führt zur schlechteren Trennung. Aufgrund der Empfindlichkeit von Alkylchloriden gegenüber SiO_2 (siehe oben), führt eine Absorption des Rohproduktes auf Kieselgel oder Isolute in der Regel zu einer Verschlechterung der isolierten Ausbeute.

¹⁶ Die Bildung des Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrids kann per $^1\text{H-NMR}$ kontrolliert werden ($\delta = 9.10$ ppm)

¹⁷ Zu langsame Zugabe führt zu größeren Mengen Acetylierungsprodukt.

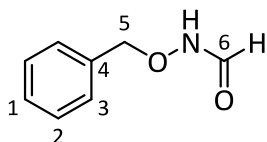
6.3 Synthese der Verbindungen

6.3.1 Synthese der Formamid-Katalysatoren

6.3.1.1 C₁-symmetrische Formamide

N-(Benzyloxy)formamid (**3₁**)

TH02-014: In einem 4 mL Glasvial wurde nach **AAV 3** Ac₂O (613 µL, 663 mg, 6.50 mmol, 1.3 Äq) auf 0 °C abgekühlt, HCOOH (498 µL, 598 mg, 13.0 mmol, 2.6 Äq) zugetropft und anschließend für 2.5 h bei 40 °C erwärmt. Bei 0 °C wurde NEt₃ (906 µL, 657 mg, 6.50 mmol, 1.3 Äq) in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst, portionsweise mit *O*-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid (798 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq) versetzt und die Mischung für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das vorgekühlte Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid zugetropft und das Gemisch über Nacht (16 h) im auftauenden Eisbad gerührt, woraufhin die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz zeigte. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung (aq., 5 mL) versetzt und weitere 10 min gerührt. Nach pH-Wert-Kontrolle der wässrigen Phase (pH > 9) wurde diese mit CH₂Cl₂ (4 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (12 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 30:70) lieferte das Formamid **3₁** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 83% (627 mg, 4.15 mmol).



M (C₈H₉NO₂) = 151.17 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:9) = 0.38;

Rotamerenmischung 65:35 gemäß ¹H-NMR;

Hauptrotamer: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.39 br s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, 6-H), 7.39 (br s, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.93 (s, 2H, 5-H); ¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 157.6 (C-6), 137.1 (C-4), 129.3 (C-2), 129.0 (C-1), 128.7 (C-3), 78.6 (C-5);

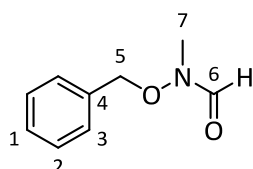
ausgewählte Signale Nebenrotamer: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.27 (s, 1H, 6-H), 8.21 br s, 1H, NH), 4.83 (s, 2H, 5-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 129.5 (C-2), 128.9 (C-3), 80.7 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[132]

N-(Benzyloxy)-*N*-methylformamid (**3₂**)^[133]

TH02-004: *N*-(Benzyloxy)-Formamid (**3₁**, 76.0 mg, 503 µmol, 1.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem THF (750 µL, 0.66 M) gelöst, mit MeI (126 µL, 285 mg, 2.01 mmol, 4.0 Äq) versetzt und die resultierende Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde NaH vorsichtig (46.2 mg, 1.16 mmol, 60% in Mineralöl, 2.3 Äq) unter H₂-Entwicklung in mehreren Portionen zugegeben und über Nacht (18 h) bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend

mit ges. NH_4Cl -Lösung (aq., 2 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O , 5%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - (aq.) und ges. NaCl -Lösung (aq., jeweils 1 x 10 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 70:30) wurde *N*-(Benzyloxy)-*N*-Methylformamid **3₂** (43 mg, 260 μmol , 52%) als farbloses Öl isoliert.

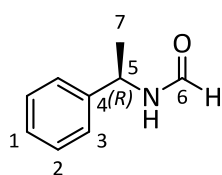


M ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$) = 165.19 g/mol, R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:9) = 0.37; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.39 (br s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, 6-H), 7.39 (br s, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.93 (s, 2H, 5-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[133]

(*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)formamid (**3₃**)

TH02-007: Gemäß **AAV 3** wurde Ac_2O (1.23 mL, 1.33 g, 13.0 mmol, 1.3 Äq) bei 0 °C mit HCOOH (1.00 mL, 1.20 g, 26.1 mmol, 2.6 Äq) versetzt und für 3 h bei 40 °C gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, (*R*)-1-Phenylethylamin (1.21 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq) tropfenweise zugegeben und über Nacht (17 h) bei RT gerührt.¹⁸ Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (3 mL) und ges. NaHCO_3 -Lösung (aq., 3 mL) verdünnt und 10 min gerührt. Nach pH-Wert-Kontrolle der wässrigen Phase (pH > 9) wurde diese mit CH_2Cl_2 (4 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (12 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 40:60) lieferte das Formamid **3₃** (1.44 g, 9.68 mmol, 97%) als farblosen Feststoff nach Lyophilisation.



M ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$) = 149.19 g/mol, R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:9) = 0.28;

Rotamerenmischung 82:18 gemäß ¹H-NMR;

Hauptrotamer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.16-8.12 (m, 1H, 6-H), 7.38-7.25 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.03 (br s, 1H, NH), 5.21 ("Ψ-quin", $^3J_{5,7} = ^3J_{5,\text{NH}} = 7.2$ Hz, 1H, 5-H), 1.51 (d, $^3J_{7,5} = 6.8$ Hz, 3H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 160.2 (C-6), 142.5 (C-4), 128.7 (C-2), 127.5 (C-1), 126.1 (C-3), 47.6 (C-5), 21.7 (C-7);

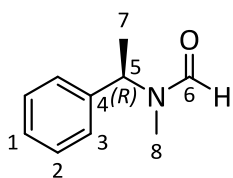
ausgewählte Signale Nebenrotamer **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.16 (br s, 1H, NH), 4.68 ("Ψ-quin", $^3J_{5,7} = ^3J_{5,\text{NH}} = 7.2$ Hz, 1H, 5-H), 1.56 (d, $^3J_{7,5} = 7.0$ Hz, 3H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 128.9 (C-2), 127.7 (C-1), 125.7 (C-3), 51.6 (C-5), 23.5 (C-7); **Smp.** = 48 °C, **Lit-Smp.** = 46-47 °C;^[134] **$[\alpha]_D^{20}$** = +171.2 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl_3); **Lit- $[\alpha]_D^{25}$** = +160.9 (c = 0.52 g/100 mL, CHCl_3);^[135]

Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[135]

¹⁸ Die Reaktion wurde lösungsmittelfrei durchgeführt.

(*R*)-*N*-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-formamid (**3₄**)^[133]

TH02-008: Unter N₂-Atmosphäre wurde (*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)-Formamid **3₃** (592 mg, 3.97 mmol, 1.0 Äq) in absolutem THF (10 mL, 0.4 M) gelöst und bei RT mit MeI (992 µL, 2.25 g, 15.9 mmol, 4.0 Äq) versetzt. Nach Kühlen der Reaktionslösung auf 0 °C wurde vorsichtig NaH (365 mg, 9.13 mmol, 2.3 Äq, 60% in Mineralöl) in Portionen zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht (16 h) im Eisbad langsam auf RT gebracht. Anschließend wurde diese mit ges. NH₄Cl-Lösung (aq., 5 mL) versetzt und dann mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O, 5%iger Na₂S₂O₃- (aq.) und ges. NaCl-Lösung (aq., jeweils 1 x 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (12 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 95:5). *N*-methyliertes Formamid **3₄** wurde in 76%iger Ausbeute (493 mg, 3.02 mmol) als leicht gelbliches Öl isoliert.



M (C₁₀H₁₃NO) = 163.22 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:9) = 0.29;

Rotamerenmischung 65:35 gemäß ¹H-NMR;

Hauptrotamer ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.38 (s, 1H, 6-H), 7.40-7.25 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.79 (q, ³J_{5,7} = 7.0 Hz, 1H, 5-H), 2.65 (s, 3H, 8-H),

1.65 (d, ³J_{7,5} = 7.0 Hz, 3H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 162.4 (C-6), 139.5 (C-4), 128.7 (C-2), 127.8 (C-1), 126.7 (C-3), 56.5 (C-5), 26.0 (C-8), 17.9 (C-7);

ausgewählte Signale Nebenrotamer ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.12 (s, 1H, 6-H), 5.82 (q, ³J_{5,7} = 7.1 Hz, 1H, 5-H), 1.53 (d, ³J_{7,5} = 7.3 Hz, 3H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 162.5 (C-6), 139.4 (C-4), 128.5 (C-2), 127.5 (C-1), 127.3 (C-3), 48.7 (C-5), 29.5 (C-8), 15.2 (C-7);

[α]_D²⁰ = +168.4 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃); **Lit-[α]_D²⁰** = +142.04 (c = 1.02 g/100 mL, CHCl₃);

Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[136]

6.3.1.2 2,5-Disubstituierte Formylpyrrolidine

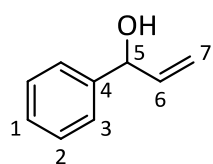
1-Phenylprop-2-en-1-ol (**8**)

TH02-030: Unter N₂-Atmosphäre wurde Benzaldehyd (5.40 mL, 5.65 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq) in absolutem THF (12.5 mL, 4 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt.¹⁹ Vinylmagnesiumbromid-Lösung (75 mL, 75 mmol, 1 M in THF, 1.5 Äq) wurde dann über 3 h mittels Tropftrichter tropfenweise zugegeben, der Tropftrichter dann mit weiteren 5 mL absolutem THF nachgespült und die Mischung erst für 30 min bei 0 °C und nach Entfernen des Eisbades für 17 h bei RT gerührt. Im Folgenden wurde unter Eisbadkühlung langsam ges. NH₄Cl-Lösung zugetropft (aq., 50 mL). Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Eisessig (50 mL) und H₂O (20 mL) versetzt²⁰ und

¹⁹ Benzaldehyd wurde vor Verwendung aufgereinigt um enthaltende Benzoesäure zu entfernen. Dazu wurde der Benzaldehyd in wenig Et₂O gelöst (10:1) und dreimal mit ges. NaHCO₃ gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Restmenge Et₂O 6%).

²⁰ Durch diesen Schritt wurden die Mg(OH)₂-Niederschläge in Lösung gebracht.

mit Et₂O (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Da in den gesammelten organischen Phasen noch Eisessig enthalten war, wurden diese erneut mit H₂O (2 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer auf Isolute adsorbiert. Der Vinylalkohol **8** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, PE:EtOAc 90:10) in einer Ausbeute von 64% (4.29 g, 32.0 mmol) als leicht gelbes Öl erhalten.²¹



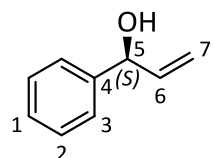
M (C₉H₁₀O) = 134.18 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.51; Verunreinigung **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.58;

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.39-7.24 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.06 (ddd, ³J_{6,7trans} = 17.1 Hz, ³J_{6,7cis} = 10.0 Hz, ³J_{6,5} = 6.0 Hz, 1H, 6-H), 5.35 ("Ψ-dt", ³J_{7trans,6} = 17.1 Hz, ⁴J_{7trans,5} = ²J_{7trans,7cis} = 1.3 Hz, 1H, 7-H_{trans}), 5.22-5.19 (m, 2H, 5-H, 7-H_{cis}), 1.92 (br s, 1H, OH); ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 142.6 (C-4), 140.2 (C-6), 128.6 (C-2), 127.8 (C-1), 126.3 (C-3), 115.1 (C-7), 75.4 (C-5).

Die Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[137]

(*S*)-1-Phenylprop-2-en-1-ol (*S*)-**8** und (*R*)-1-Phenylallylacetat (*R*)-**9**

TH02-032: Zu einer Lösung von 1-Phenylprop-2-en-1-ol **8** (671 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq) in Vinylacetat (2.30 mL, 2.15 g, 25 mmol, 5.0 Äq) wurde 20.1 mg Novozym 435® (3 Gew%, auf Acrylharz immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) gegeben. Die Mischung wurde bei RT geschüttelt und der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt.²² Nach 74 h zeigte die GC-Kontrolle einen *ee*-Wert von 97%*ee* für das Acetat (*R*)-**9**. Daher wurden das Enzym abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und die gesammelten Filtrate unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (12 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 95:5) wurde der Alkohol (*S*)-**8** (295 mg, 2.20 mmol, 90%*ee*)²³ in 44% und das Acetat (*R*)-**9** (303 mg, 1.72 mmol, 97%*ee*) in 34% Ausbeute als gelbliche bzw. farblose Flüssigkeit erhalten.



(*S*)-1-Phenylprop-2-en-1-ol (*S*)-**8**

M (C₉H₁₀O) = 134.18 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.51; Verunreinigung: **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.58; **GC** als (*S*)-1-Phenylallylacetat^{22,23}: 90%*ee*; *t_R* = 12.81 min (*S*-Enantiomer), *t_R* = 14.34 min (*R*-Enantiomer).

Die NMR-Daten des Alkohols (*S*)-**8** stimmen mit denen vom rac. Alkohol **8** überein.

²¹ Der Alkohol enthielt noch nicht identifizierbare Verunreinigungen, die säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden konnten.

²² Trennbedingungen: Injektionsvolumen 1 μL; Temperatur PTV Injektor: 250 °C; Säule: CP-Chirasil-Dex CB; Temperaturprogramm 110 °C für 30 min, Gradient 20 °C/min auf 200 °C, 200 °C für 10 min, Säulenfluss 1.0 mL/min.

²³ Der Alkohol musste zuerst mit Ac₂O (1.2 Äq), Net₃ (1.3 Äq) und DMAP (0.1 Äq) in CH₂Cl₂ zum Acetat (*R*)-**9** umgewandelt werden, da der Alkohol nicht auf der GC getrennt werden konnte. Bestimmung des *ee*-Wertes per chiraler GC.²²

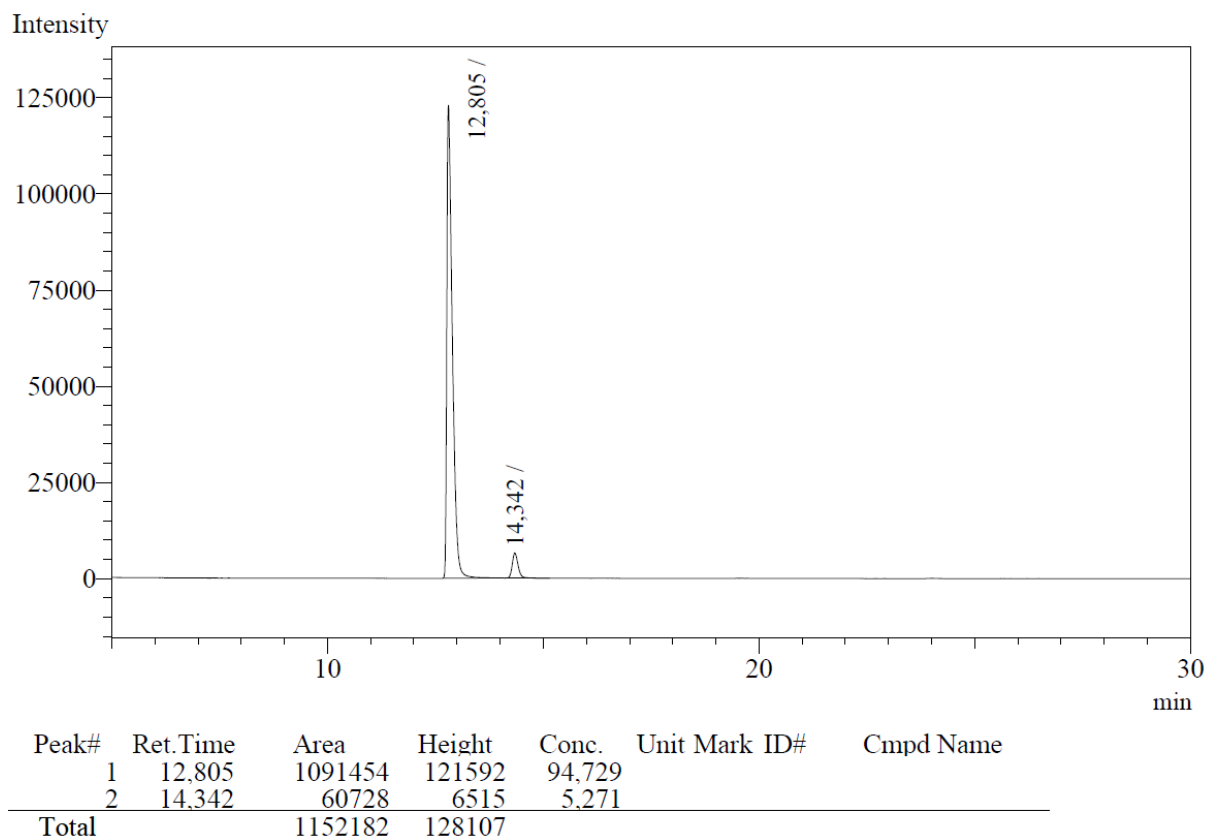
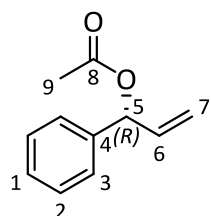


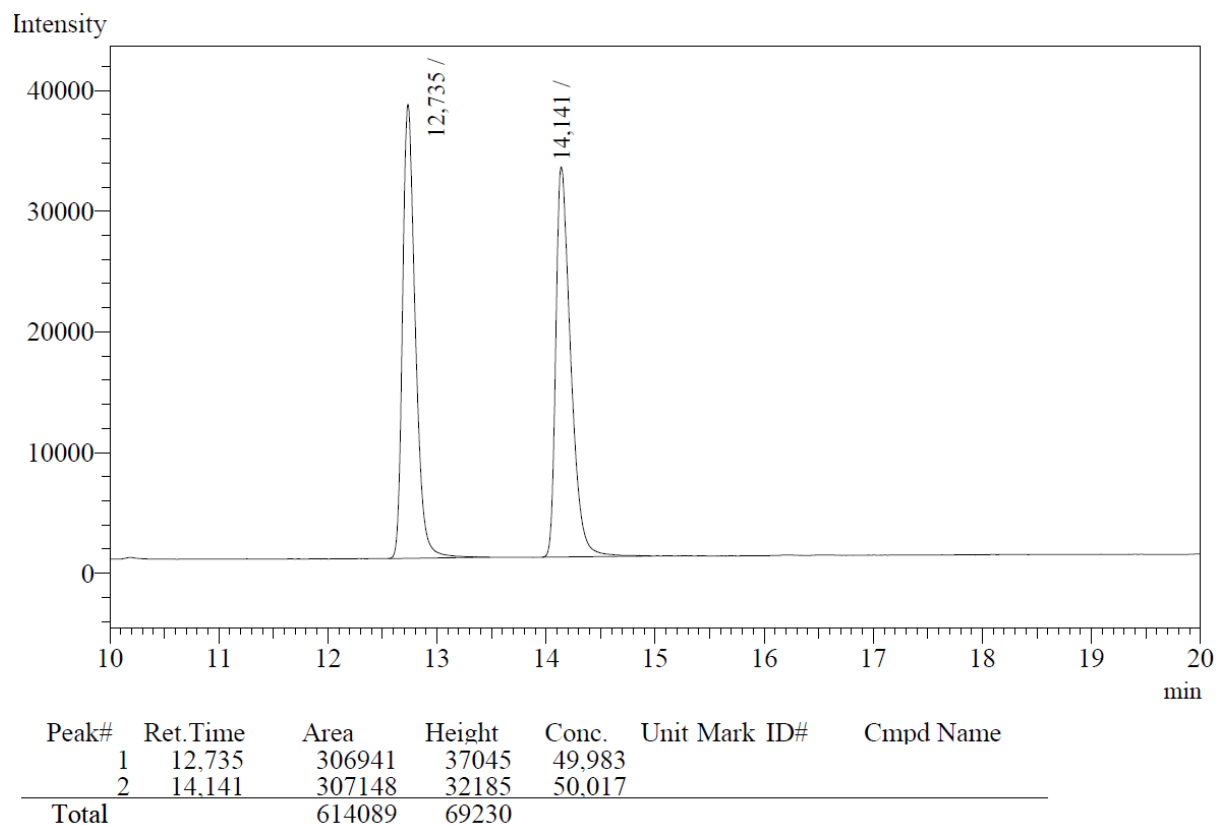
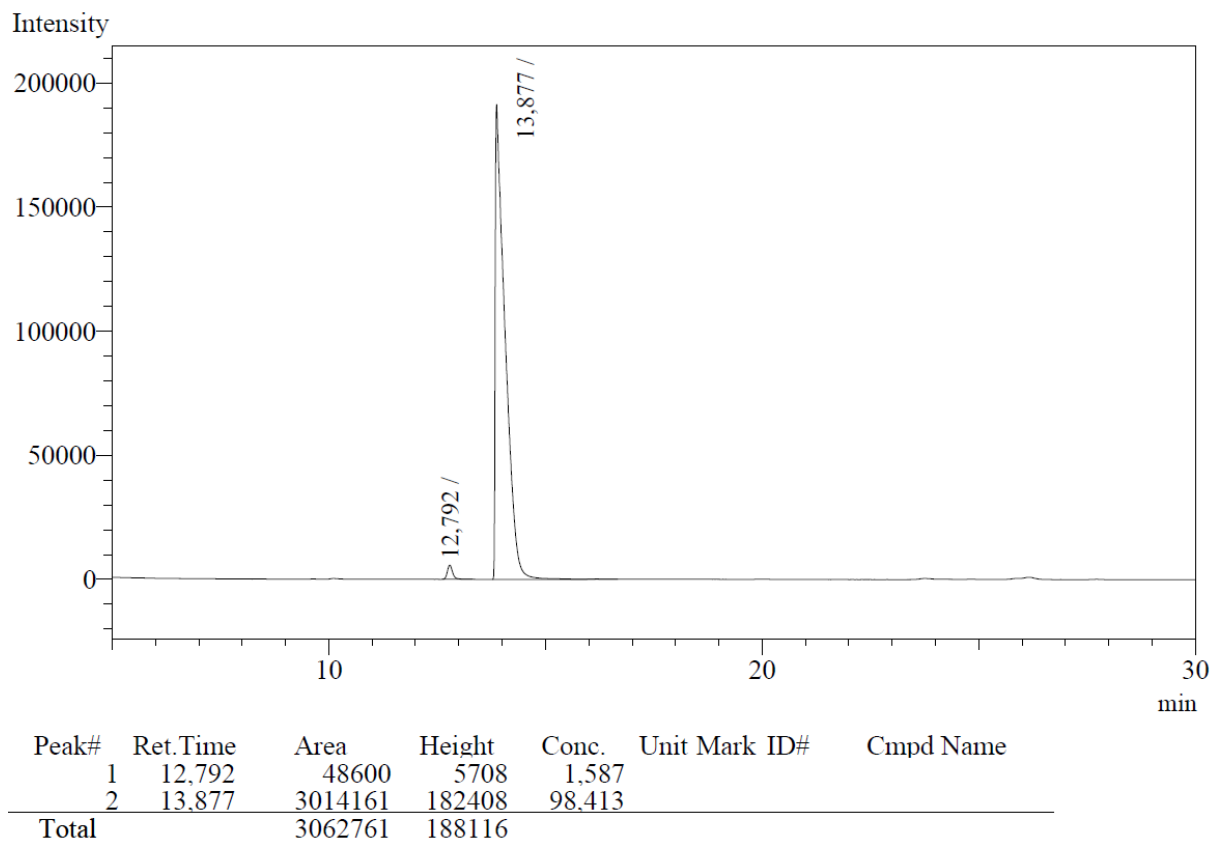
Abbildung 15: GC-Chromatogramm von (*S*)-1-Phenylprop-2-en-1-ol ((*S*)-**8**) nach der Derivatisierung zum Acetat (*R*)-1-Phenylallylacetat. Vergleichschromatogramm zum racemischen 1-Phenylallylacetat siehe Abbildung 16.

(*R*)-1-Phenylallylacetat (*R*)-**9**



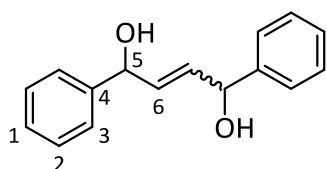
M ($C_{11}H_{12}O_2$) = 176.22 g/mol, R_f -Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.62; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.38-7.34 (m, 4H, 2-H, 3-H), 7.31 (m, 1H, 1-H), 6.26 ("Ψ-dt", ³*J*_{5,6} = 5.6 Hz, ⁴*J*_{5,7trans} = ⁴*J*_{5,7cis} = 1.4 Hz, 1H, 5-H), 6.01 (ddd, ³*J*_{6,7trans} = 16.9 Hz, ³*J*_{6,7cis} = 10.7 Hz, ³*J*_{6,5} = 6.0 Hz, 1H, 6-H), 5.29 ("Ψ-dt", ³*J*_{7trans,6} = 17.2 Hz, ²*J*_{7trans,7cis} = ⁴*J*_{7trans,5} = 1.3 Hz, 1H, 7-H_{trans}), 5.25 ("Ψ-dt", ³*J*_{7cis,6} = 10.5 Hz, ²*J*_{7cis,7trans} = 1.3 Hz, ⁴*J*_{7cis,5} = 1.3 Hz, 1H, 7-H_{cis}), 2.11 (s, 3H, 9-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 169.9 (C-8), 138.9 (C-4), 136.3 (C-6), 128.5 (C-2), 128.1 (C-1), 127.1 (C-3), 116.9 (C-7), 76.2 (C-5), 21.2 (C-9); **GC**²²: 97%*ee*; *t*_R = 12.79 min (*S*-Enantiomer), *t*_R = 13.88 min (*R*-Enantiomer).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[138]

Abbildung 16: GC-Chromatogramm des racemischen 1-Phenylallylacetats **9** als Referenz.Abbildung 17: GC-Chromatogramm von (R)-1-Phenylallylacetat (*R*)-**9**.

1,4-Diphenylbut-2-en-1,4-Diol (*rac*-**10**)^[139]

TH02-026: Gemäß Literaturprotokoll wurde 1-Phenylprop-2-en-1-ol **8** (67.0 mg, 499 μ mol, 1.0 Äq) unter N₂-Atmosphäre in absolutem Toluol (1 mL, 0.5 M) gelöst, Grubbs II Katalysator (5.1 mg, 5.6 μ mol, 1.2 mol%) zugegeben und für 4 h bei RT gerührt, während konstant N₂ durch die Suspension geleitet wurde.²⁴ Dabei fiel ein bräunlicher Feststoff aus. Um den Ru-Katalysator zu entfernen wurde DMSO (709 μ L, 780 mg, 9.99 mmol, 20 Äq) zur Reaktionsmischung gegeben^[140] und diese für weitere 24 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 9:1 → 1:1) lieferte das Produkt *rac*-**10** als Isomerengemisch unbestimmbarer Zusammensetzung in einer Ausbeute von 73% (44 mg, 183 μ mol) als bräunlicher Feststoff.



M (C₁₆H₁₆O₂) = 240.30 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.26;

Diastereomerenmischung: **Hauptdiastereomer:** ¹**H-NMR** (400 MHz, MeOD) δ [ppm] = 7.37-7.29 (m, 8H, 2-H, 3-H), 7.26-7.21 (m, 2H, 1-H), 5.91 (dd, ³*J*_{6,5} = 3.5 Hz, ⁴*J*_{6,5'} = 1.8 Hz, 2H, 6-H), 5.16 (dd, ³*J*_{5,6} = 3.4 Hz,

⁴*J*_{5,6'} = 1.4 Hz, 2H, 5-H); ¹³**C-NMR** (100 MHz, MeOD) δ [ppm] = 145.0 (C-4), 134.6/134.5 (C-6), 129.5 (C-2), 128.5 (C-1), 127.7 (C-3), 75.4 (C-5).

Nebendiastereomer: ¹³**C-NMR** (100 MHz, MeOD) δ [ppm] = 134.5 (C-6), 74.3 (C-5).

Die NMR-Daten weisen eine hinreichende Ähnlichkeit zu Literaturangaben in CDCl₃ auf.^[95]

1,4-Diphenylbutan-1,4-diol (*rac*-**11**)

Methode A: TH02-027: Ein Isomerengemisch von 1,4-Diphenylbut-2-en-1,4-Diol (*rac*-**10**, 40 mg, 166 μ mol, 1.0 Äq) wurde in MeOH (3 mL, 0.05 M) gelöst, mit Pd/C (4.0 mg, 10 Gew%, Beladung 10 Gew%) versetzt und unter 1 atm H₂-Atmosphäre (Ballon) 3 d bei RT gerührt.²⁵ Anschließend wurde Pd/C über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 1:1) konnten das Diol *rac*-**10** (18 mg, 74 μ mol) in 45%iger Ausbeute als farbloser Feststoff isoliert werden.

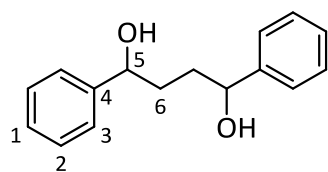
Methode B. TH02-043: 1,4-Diphenylbutan-1,4-Dion (30.6 mg, 128 μ mol, 1.0 Äq) wurde in einem Gemisch aus EtOH und MeOH²⁶ (1.5 mL/1.5 mL, 0.04 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde vorsichtig NaBH₄ (29.1 mg, 771 μ mol, 4.0 Äq) zugegeben, für weitere 10 min bei dieser Temperatur und, nach Entfernen des Eisbades für 17 h bei RT gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz bestätigte wurde vorsichtig H₂O (2 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit Et₂O extrahiert (3 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl (aq., 10 mL), ges. NaHCO₃- (aq., 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc

²⁴ Der konstante N₂-Strom dient dem Austreiben des entstehenden Ethans, damit dieses die Reaktion nicht stören kann.

²⁵ Dabei wurde der Ballon mehrfach neu befüllt.

²⁶ MeOH wurde zugegeben, da sich das Diketon nicht vollständig in EtOH gelöst hat.

100:0 → 1:1) wurde 1,4-Diphenylbutan-1,4-Diol als farbloser Feststoff in 94% Ausbeute (31 mg, 120 µmol, Reinheit 94%) erhalten.

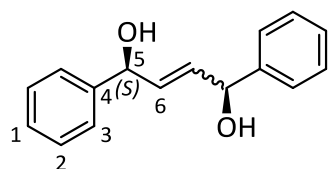


M ($C_{16}H_{18}O_2$) = 242.32 g/mol, R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) = 0.25; Diastereomerenmischung:²⁷ **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7.36-7.32 (m, 8H, 2-H, 3-H), 7.29-7.24 (m, 2H, 1-H), 4.77-4.71 (m, 2H, 5-H), 2.35 (br s, 2H, OH), 1.96-1.78 (m, 4H, 6-H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 144.6/144.5 (C-4), 128.5 (C-2), 127.53/127.50 (C-1), 125.8 (C-3), 74.6/75.3 (C-5), 35.8/35.2 (C-6);

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[141]

(*S,S*)-1,4-Diphenylbut-2-en-1,4-ol (**10a**)

TH05-031: Bei 0 °C wurde Grubbs II Katalysator (10.1 mg, 11.9 µmol, 1.2 mol%) zu einer Lösung von (*S*)-1-Phenylprop-2-en-1-ol (*S*)-**8** (133 mg, 991 µmol, 1.0 Äq) in Toluol (abs., 2 mL, 0.5 M) gegeben und nach Entfernen des Eisbades 4 h bei RT gerührt. Durch die Lösung wurde kontinuierlich ein N_2 -Strom geleitet.²⁴ Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 → 80:20 → 75:25) lieferte ein *E/Z*-Isomerengemisch von (*S,S*)-1,4-Diphenylbut-2-en-1,4-ol (**10a**) als braunes Öl mit Verunreinigungen durch den Rutheniumkatalysator.²⁸



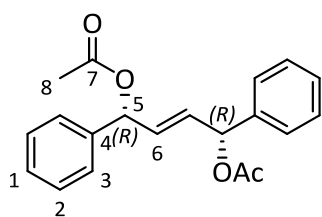
M ($C_{16}H_{16}O_2$) = 240.30 g/mol, R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) = 0.28; **1H -NMR** (400 MHz, MeOD) δ [ppm] = 7.37-7.29 (m, 8H, 2-H, 3-H), 7.26-7.21 (m, 2H, 1-H), 5.91 (dd, $^3J_{6,5} = 3.4$ Hz, $^4J_{6,5'} = 1.6$ Hz, 2H, 6-H), 5.16 (dd, $^3J_{5,6} = 3.5$ Hz, $^4J_{5,6'} = 1.5$ Hz, 2H, 5-H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, MeOD) δ [ppm] = 145.0 (C-4), 134.5 (C-6), 129.5 (C-2), 128.5 (C-1), 127.6 (C-3), 75.3 (C-5).

(*1R,4R,E*)-1,4-Diacetoxy-1,4-diphenylbut-2-en (**10b**)

TH02-037: (*R*)-1-Phenylallylacetat (*R*)-**9** (88.0 mg, 500 µmol, 1.0 Äq) wurde in absolutem Toluol (1 mL, 0.5 M) gelöst und während kontinuierlich N_2 durch die Lösung geleitet wurde, wurde Grubbs II Katalysator (5.1 mg, 6.0 µmol, 1.2 mol%) zugegeben und die Mischung für 7 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 → 95:5) lieferte (*1R,4R,E*)-1,4-Diacetoxy-1,4-Diphenylbut-2-en als bräunliches Öl in einer Ausbeute von 93% (75 mg, 231 µmol).

²⁷ *dr*-Wert über 1H -NMR-Analyse nicht bestimmbar.

²⁸ Das Produkt wurde hier nicht weiter aufgereinigt, da diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt wurde. Entfernung des Ru-Katalysators ist durch Rühren mit DMSO möglich.^[140]

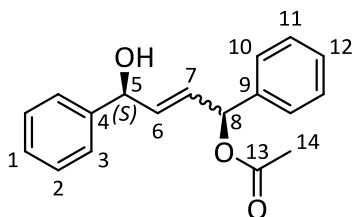


M ($C_{20}H_{20}O_4$) = 324.38 g/mol, R_F -Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.54; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.37-7.28 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.30 (dd, ³ $J_{5,6}$ = 3.0 Hz, ⁴ $J_{5,6'}$ = 1.3 Hz, 2H, 5-H), 5.91 (dd, ³ $J_{6,5}$ = 3.0 Hz, ⁴ $J_{6,5'}$ = 1.3 Hz, 2H, 6-H), 2.09 (s, 6H, 8-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 169.8 (C-8), 138.7 (C-4), 130.7 (C-6), 128.6 (C-2), 128.3 (C-1), 127.2 (C-3), 75.0 (C-5), 21.2 (C-6).

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^{29,[142]}

(S)-1-Hydroxy-4-acetoxy-1,4-diphenylbut-2-en (10c)

TH02-039: (S)-1-Phenylprop-2-en-1-ol (**S**)-**8** (34.0 mg, 253 μ mol, 1.0 Äq) und (S)-1-Phenylallylacetat (**S**)-**9** (44.7 mg, 253 μ mol, 1.0 Äq) wurden in absolutiertem Toluol (1 mL, 0.25 M) gelöst und Grubbs II Katalysator (5.2 mg, 6.1 μ mol, 2.4 mol%) zugegeben. Die Reaktion wurde für 7 h bei RT gerührt, während kontinuierlich N₂ durch die Mischung geleitet wurde.²⁴ Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 90:10 \rightarrow 80:20) lieferte das Heterodimer **11c** als bräunliches Öl in einer Ausbeute von 39% (41 mg, 145 μ mol).³⁰



M ($C_{18}H_{18}O_3$) = 282.34 g/mol, R_F -Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.44, *Diacetat-Homodimer* R_F -Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.59; *Di-ol-Homodimer* R_F -Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.17, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.41-7.32 (m, 8H, 2-H, 3-H, 10-H, 11-H), 7.32-7.27 (m, 2H, 1-H, 12-H), 6.30 (d, ³ $J_{8,7}$ = 5.3 Hz, 1H, 8-H),

6.00 (dd, ³ $J_{7,6}$ = 15.6 Hz, ³ $J_{7,8}$ = 5.5 Hz, 1H, 7-H), 5.93 (dd, ³ $J_{6,7}$ = 15.6 Hz, ³ $J_{6,5}$ = 5.0 Hz, 1H, 6-H), 5.23 (d, ³ $J_{5,6}$ = 5.0 Hz, 1H, 5-H), 2.09 (s, 3H, 14-H), 1.96 (br s, 1H, OH); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 170.0 (C-13), 142.2 (C-4), 139.0 (C-9), 134.6 (C-6), 129.2 (C-7), 128.64 (C-2/C-11), 128.59 (C-2/C-11), 128.2 (C-1/C-12), 127.9 (C-1/C-12), 127.1 (C-10), 126.1 (C-3), 75.3 (C-8), 74.2 (C-5), 21.8 (C-14).

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur einer Diastereomerenmischung *syn/anti* überein.^[143]

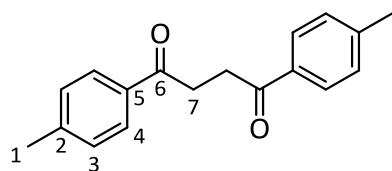
1,4-Di-*para*-tolylbutan-1,4-dion (12b)^[144]

TH02-042: AlCl₃ (1.33 g, 10.0 mmol, 2.0 Äq) wurde in Toluol (4.05 mL, 3.50 g, 38.0 mmol, 7.6 Äq) suspendiert und bei 0 °C Succinylchlorid (580 μ L, 816 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq) langsam über 25 min zugetropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig in eine 10%ige Lösung von HCl in Wasser (10 mL) gegeben und dann mit Et₂O (10 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige

²⁹ Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass das Diacetat **10b** hier vollständig als *E*-Isomer vorliegt, da es im Spektrum kein Hinweis auf Signale des *Z*-Isomers gibt.

³⁰ Außerdem wurden die Homodimere des Alkohols **10a** als auch des Acetats **10b** gebildet, deren Ausbeuten hier nicht bestimmt wurden.

Phase wurde mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, PE:EtOAc 90:10 → 70:30) konnte das Diarylbutandion **12b** in einer Ausbeute von 87% (1.16 g, 4.34 mmol) als farbloser Feststoff isoliert werden.³¹

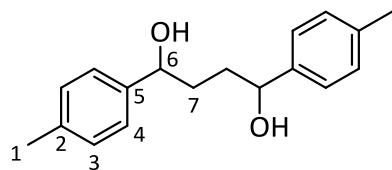


M (C₁₈H₁₈O₂) = 266.34 g/mol, **R_f-Wert** (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.56; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.94 (d, ³J_{3,4} = 8.3 Hz, 4H, 3-H), 7.27 (d, ³J_{4,3} = 8.8 Hz, 4H, 4-H), 3.43 (s, 4H, 7-H), 2.42 (s, 6H, 1-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 198.4 (C-6), 143.9 (C-2), 134.3 (C-5), 129.2 (C-3), 128.2 (C-4), 32.5 (C-7), 21.6 (C-1); **Smp.** = 159 °C, **Lit-Smp.** = 157-159 °C.^[145]

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[144]

1,4-Di-*para*-tolylbutan-1,4-diol (*rac*-**13**)

TH02-046: Das Diketon **12b** (533 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) wurde in einer Mischung aus EtOH und MeOH (2 mL/1 mL, 0.16 M)²⁶ gelöst, unter Kühlen auf 0 °C portionsweise mit NaBH₄ (303 mg, 8.00 mmol, 4.0 Äq) versetzt, das Eisbades entfernt und für 30 min bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit H₂O (2 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N KHSO₄ (aq., 10 mL), ges. NaHCO₃- (aq., 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, PE:EtOAc 70:30 (NP) → 1:1 (Diol)) lieferte das Diol *rac*-**13** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 95% (515 mg, 1.91 mmol).



M (C₁₈H₂₂O₂) = 270.37 g/mol, **R_f-Wert** (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.23; **Diastereomerenmischung:**³² **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.20 (d, ³J_{4,3} = 8.0 Hz, ⁴J_{4,4'} = 1.5 Hz, 4H, 4-H), 7.13 (d, ³J_{3,4} = 7.8 Hz, 4H, 3-H), 4.70-4.63 (m, 2H, 6-H), 2.40 (br s, 2H, OH), 2.33 (s, 6H, 1-H), 1.95-1.72 (m, 4H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 141.7/141.6 (C-5), 137.12/137.09 (C-2), 129.1 (C-3), 125.8 (C-4), 74.4/74.1 (C-6), 35.8/35.1 (C-7), 21.1 (C-1); **Smp.** = 114-116 °C, **Lit-Smp.** = 118-119 °C.^[96]

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben der enantiomerenangereicherten Verbindung überein.^{33,[96]}

rac-1-Allyl-2,5-di-*para*-tolylpyrrolidin (**14**)^[96]

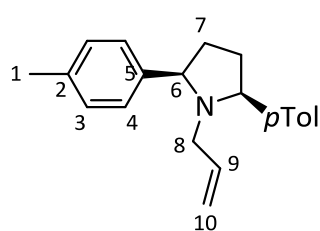
³¹ Außerdem ist es möglich das Produkt nach Aufkonzentrieren der Rohmischung mit PE auszufällen. Dabei wurde jedoch eine deutliche Verringerung der Ausbeute beobachtet.

³² *dr*-Wert über ¹H-NMR- oder HPLC-Analyse nicht bestimmbar.

³³ NMR-Vergleichsdaten des chiralen 1*S*,4*S*-Di-*para*-Tolylbutan-1,4-Diol (*S,S*)-**13**.

TH02-048: Das Diol *rac*-**13** (355 mg, 1.31 mmol, 1.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem CH₂Cl₂ (15 mL, [*rac*-**13**] = 0.09 M) gelöst und bei –78 °C eine Lösung aus MsCl (322 µL, 474 mg, 4.14 mmol, 3.15 Äq) und NEt₃ (237 µL, 172 mg, 1.70 mmol, 3.5 Äq) in absolutem CH₂Cl₂ (15 mL) über 5 min langsam zugegeben.³⁴ Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei dieser Temperatur gerührt, dann mit Allylamin (3.38 mL, 2.58 g, 45.1 mmol, 93 Äq) versetzt und die Lösung über Nacht (15 h) im Kühlbad verbleibend auf RT gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et₂O (20 mL) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃- (aq., 20 mL) und NaCl-Lösung (aq., 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, PE:EtOAc 99.5:0.5). Das *cis*-Isomer *meso*-**14** von 1-Allyl-2,5-di-para-tolylpyrrolidin wurde als in einer Ausbeute von 50% (192 mg, 659 µmol) als farbloser Feststoff und die *trans*-Isomere *trans*-**14** (*R,R* bzw. *S,S*) als gelbes Öl in 39%iger Ausbeute (148 mg, 508 µmol) erhalten (Rohprodukt: *cis/trans* = *dr*-Wert = 57:43).

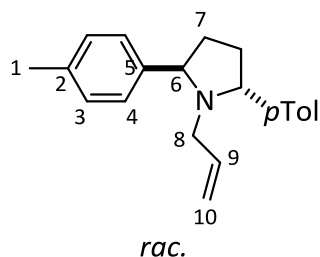
Cis-1-Allyl-2,5-di-para-tolylpyrrolidin (*meso*-**14**)



M (C₂₁H₂₅N) = 291.44 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 95:5) = 0.50; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.37 (d, ³J_{4,3} = 8.0 Hz, 4H, 4-H), 7.15 (³J_{3,4} = 7.5 Hz, 4H, 3-H), 5.76-5.59 (m, 1H, 9-H), 4.91 (m, 1H, 10-H_{cis}), 4.85 (m, 1H, 10-H_{trans}), 3.81 ("Ψ-t", ³J_{6,7a} = ³J_{6,7b} = 5.4 Hz, 2H, 6-H), 3.03 (d, ³J_{8,9} = 6.8 Hz, 2H, 8-H), 2.35 (s, 6H, 1-H), 2.19-2.10 (m, 2H, 7-H_a), 1.81-1.72 (m, 2H, 7-H_b); **¹³C-NMR** (100 Hz, CDCl₃) δ [ppm] =

142.0 (C-5), 133.8 (C-2), 136.3 (C-9), 129.0 (C-3), 127.4 (C-4), 117.3 (C-10), 66.3 (C-6), 52.4 (C-8), 34.4 (C-7).

Trans-1-Allyl-2,5-di-para-tolylpyrrolidin (*trans*-**14**)



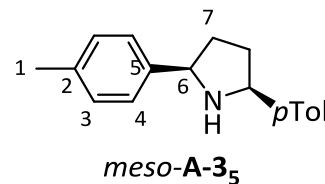
M (C₂₁H₂₅N) = 291.44 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 95:5) = 0.29; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.20 (d, ³J_{4,3} = 8.0 Hz, 4H, 4-H), 7.13 (³J_{3,4} = 7.8 Hz, 4H, 3-H), 5.76-5.59 (m, 1H, 9-H), 4.94-4.91 (m, 2H, 10-H), 4.27 (dd, ³J_{6,7a} = 6.3 Hz, ³J_{6,7b} = 4.3 Hz, 2H, 6-H), 2.94 ("Ψ-dquin", ³J_{8a,8b} = 14.7 Hz, ³J_{8a,9} = 4.3 Hz, ⁴J_{8a,10} = 2.0 Hz, 1H, 8-H_a), 2.67 (dd, ³J_{8b,8a} = 14.8 Hz, ³J_{8b,9} = 7.3 Hz, 1H, 8-H_b), 2.53-2.44 (m, 2H, 7-H_a),

2.34 (s, 6H, 1-H), 1.92 (m, 2H, 7-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 141.1 (C-5), 137.0 (C-2), 136.3 (C-9), 128.8 (C-3), 127.9 (C-4), 115.5 (C-10), 65.2 (C-6), 49.8 (C-8), 33.2 (C-7).

³⁴ Die MsCl-Lösung wurde so zugegeben, dass sie entlang der Kolbenwand in die Reaktionslösung gelangte und somit vorgekühlt wurde.

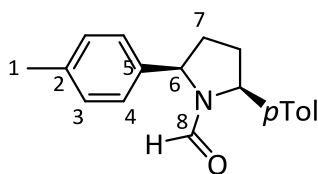
rac*-2,5-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid (*meso*-3₅)cis*-Isomer:^[103]

TH02-055: Das *cis*-Isomer des Allylamin *meso*-14 (179 mg, 614 µmol, 1.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutiertem Toluol (2 mL, 0.3 M) gelöst und nach Zugabe von 1,3-Dimethylbarbitursäure (153 mg, 983 µmol, 1.6 Äq), Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 12 µmol, 2 mol%) und PPh₃ (12.9 mg, 49 µmol, 8 mol%) für 20 h bei 50 °C gerührt. Nach



Abkühlen auf RT wurde die Reaktionssuspension mit 1 N NaOH (aq., 2 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigte org. Phase mit H₂O und ges. NaCl-Lösung (aq., jeweils 1 x 5 mL) gewaschen. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte das gewünschte *cis*-Ditolylpyrrolidin *meso*-A-3₅ als Hauptprodukt mit einer Verunreinigung durch diallylierte Dimethylbarbitursäure 45 (27 mol%).³⁵ Die Rohmischung des *cis*-Ditolylpyrrolidin *meso*-A-3₅ wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt gemäß **AAV 3** formyliert.

TH02-058:³⁶ HCOOH (142 µL, 170 mg, 3.70 mmol, 6.0 Äq) wurde mit Ac₂O (175 µL, 189 mg, 1.85 mmol, 3.0 Äq) für 2 h bei 50 °C umgesetzt und anschließend langsam zu einer Lösung des entschützenden Amins *meso*-A-3₅ in THF (2 mL, 0.3 M) gegeben und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (aq., 2 mL) versetzt und anschließend 5 min gerührt. Dann wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 60:40) lieferte *cis*-2,5-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid (*meso*-3₅) als gelbes Öl in einer Ausbeute von 75% (130 mg, 465 µmol) über 2 Stufen.



M (C₁₉H₂₁NO) = 279.38 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.30; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1, Barbitursäure 46) = 0.70;

Rotamerenmischung 1:1; **Rotamer 1:** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.25 (s, 1H, 8-H), 7.26-7.23 (m, 4H, 4-H), 7.19-7.14 (m, 4H,

3-H), 5.23 (dd, ³J_{6,7a} = 7.9 Hz, ³J_{6,7b} = 2.6 Hz, 2H, 6-H), 2.45-2.27 (m, 2H, 7H), 2.35 (s, 6H, 1-H), 2.21-2.07 (m, 2H, 7-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 163.3 (C-8), 138.6 (C-5), 136.6 (C-2), 129.1 (C-3), 127.0 (C-4), 59.4 (C-6), 32.6 (C-7), 21.0 (C-1).

Ausgewählte Signale Rotamer 2: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 4.88 (d, ³J_{6,7a} = 7.8 Hz, 2H, 6-H), 2.34 (s, 6H, 1-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 138.1 (C-5), 137.8 (C-2), 129.6 (C-3), 126.4 (C-4), 63.1 (C-6), 33.5 (C-7); **HPLC:**³⁷ t_R = 43.6 min (*cis*-Isomer, siehe Abbildung 18).

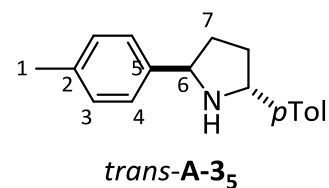
³⁵ Durch Vorversuche hat sich gezeigt, dass sich die diallylierte Säure 41 säulenchromatographisch nicht abtrennen ließ.

³⁶ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge an Allylamin *meso*-14.

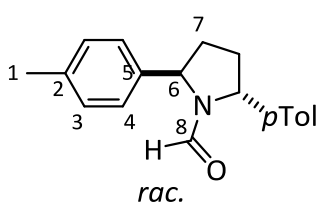
³⁷ Trennbedingungen: Säule: Chiracel OD-H (250 x 4.6 mm), Säulenfluss 0.5 mL/min., Hex:iPrOH 90:10, Temperatur Säulenofen: 20 °C;

trans-Isomere:

TH02-059: In Analogie wurde eine Lösung der *trans*-konfigurierten Verbindungen *trans*-**14** (136 mg, 467 μ mol, 1.0 Äq) in absolutem Toluol (1.5 mL, 0.3 M) gelöst, mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (117 mg, 467 μ mol, 1.6 Äq), Pd(OAc)₂ (2.1 mg, 9.3 μ mol, 2 mol%) und PPh₃ (9.8 mg, 37 μ mol, 8 mol%) versetzt und für 4 h bei 50 °C gerührt.³⁸ Nach Zugabe von 1 N NaOH (aq., 2 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (5 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte Tolylypyrrolidin *trans*-**A-3₅** mit Rückständen von diallylierter Dimethylbarbitursäure **46** (34 mol%). Das Rohprodukt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung nach **AAV 3** formyliert.



TH02-061:³⁹ Das gemischte Anhydrid wurde zunächst aus HCOOH (107 μ L, 129 mg, 2.79 mmol, 6.0 Äq) und Ac₂O (132 μ L, 143 mg, 1.40 mmol, 3.0 Äq) während 2 h bei 50 °C erzeugt und anschließend tropfenweise zu einer Lösung der Rohmischung des Amins *trans*-**A-3₅** in THF (2 mL) gegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei RT gerührt, bevor sie mit ges. NaHCO₃-Lösung (aq., 2 mL) versetzt und für weitere 5 min gerührt wurde. Anschließend wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 90:10). Nach Lyophilisation konnte *trans*-2,5-Di-*para*-tolylpyrrolidinformamid (*trans*-**3₅**) als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 87% (113 mg, 404 μ mol) über 2 Stufen isoliert werden.



M (C₁₉H₂₁NO) = 279.38 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.42; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1, Barbitursäure **46**) = 0.60;

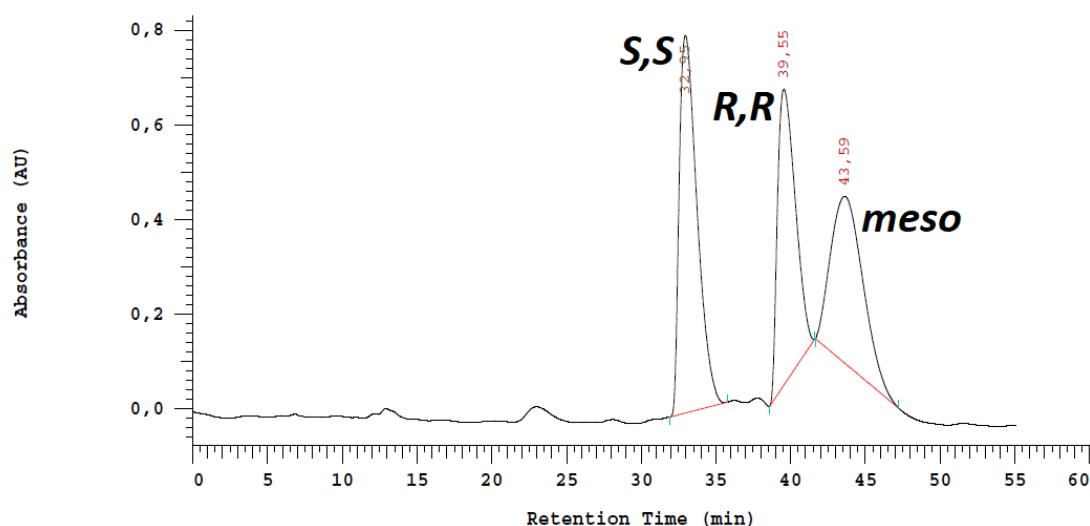
Rotamerengemisch 1:1; *Rotamer 1*: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.16 (s, 1H, 8-H), 7.20-7.12 (m, 8H, 3-H, 4-H), 5.34 (dd, ³J_{6,7a} = 6.8 Hz, ³J_{6,7b} = 2.8 Hz, 2H, 6-H), 2.51-2.38 (m, 2H, 7-H_a), 2.32 (s, 6H, 1-H), 1.90-1.82 (m, 2H, 7-H_b); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 161.9 (C-8), 139.6 (C-5), 137.6 (C-2), 129.6 (C-3), 125.4 (C-4), 59.9 (C-6), 32.1 (C-7), 21.0 (C-1);

Ausgewählte Signale Rotamer 2: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.16 (s, 1H, 8-H), 5.12 (dd, ³J_{6,7a} = 6.9 Hz, ³J_{6,7b} = 3.4 Hz, 2H, 6-H), 2.35 (s, 6H, 1-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 139.1 (C-5), 136.6 (C-2), 129.3 (C-3), 126.4 (C-4), 62.2 (C-6), 33.3 (C-7); **Smp.** = 120-124 °C;

HPLC:³⁷ t_R = 33.0 min (*S,S*-Isomer), t_R = 39.6 min (*R,R*-Isomer), siehe Abbildung 18.

³⁸ Die *trans*-Isomere wurden viel schneller entschützt als die *cis*-Isomere. Dies wird vor allem durch die sehr unterschiedliche Reaktionszeit (4 h bzw. 20 h) deutlich. Bei racemischem Startmaterial konnte dies sehr gut per DC-Kontrolle verfolgt werden.

³⁹ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge an Allylamin *trans*-**14**.



Acquisition Method: TH ODH

Column Type: RP-18

Pump A Type: L-7100

Solvent A:

Solvent C:

Method Description: ODH, Hex:iPrOH 90:10:, 60 min, 0.5 mL/min, 20°C

Developed by: Rudi

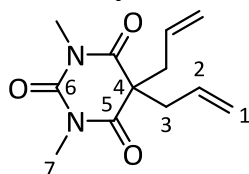
Solvent B: Hexan

Solvent D: iPrOH

No.	RT	Area	Area %
1	32,95	32863241	38,615
2	39,55	25701316	30,200
3	43,59	26540406	31,185
		85104963	100,000

Abbildung 18: HPLC-Chromatogramm einer Mischung von (2*S*,5*S*)-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid (*S,S*)-**3₅**, (2*R*,5*R*)-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid (*R,R*)-**3₅** und *meso*-2,5-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid (*meso*)-**3₅**)

5,5-Diallyl-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**46**)⁴⁰



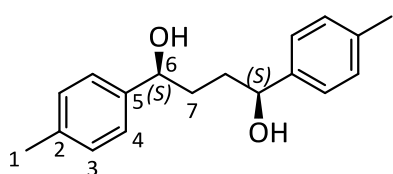
M (C₁₂H₁₆N₂O₃) = 236.27 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.65; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 5.51 (ddt, ³J_{2,1trans} = 17.2 Hz, ³J_{2,1cis} = 9.9 Hz, ³J_{2,3} = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 5.11 (dd, ³J_{1trans,2} = 16.9 Hz, ²J_{trans,cis} = 1.1 Hz, 2H, 1-H_{trans}), 5.06 (dd, ³J_{1cis,2} = 10.2 Hz, ²J_{cis,trans} = 1.1 Hz, 2H, 1-H_{trans}), 3.03 (d, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, 2H, 3-H), 3.28 (s, 6H, 1-H), 2.72 (d, ³J_{3,2} = 7.5 Hz, 2H, 3-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): 170.7 (C-5), 150.9 (C-6), 130.7 (C-2), 120.5 (C-1), 57.1 (C-4), 43.0 (C-3), 28.2 (C-7).

(1*S*,4*S*)-Di-*para*-tolylbutan-1,4-diol ((*S,S*)-**13**)^[96]

TH02-063: Unter N₂-Atmosphäre wurde (–)-DIP-Cl (2.57 g, 8.00 mmol, 2.9 Äq) bei –78 °C in absolutem THF (21 mL, [**12b**] = 0.13 M) gelöst und mit Ditolylbutandion **12b** (735 mg, 2.76 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 3 h bei –78 °C gerührt und dann im Trockeneisbad über Nacht (18 h) auf RT gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels

⁴⁰ In der Mischung mit dem racemischen Amin *trans*-**A-3₅** charakterisiert (TH02-073).

unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand mit Et₂O (31 mL) aufgenommen, bei 0 °C mit Diethanolamin (1.42 g, 13.5 mmol, 4.9 Äq) versetzt, für 30 min bei 0 °C und über Nacht (17 h) bei RT gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wurde über Celite abfiltriert, mit Et₂O gewaschen, die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (12 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 70:30) lieferte das Diol (*S,S*)-**13**, das anschließend durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan weiter aufgereinigt wurde. (1*S*,4*S*)-Di-*para*-tolylbutan-1,4-diol (*S,S*)-**13** konnte in einer Ausbeute von 56% (414 mg, 1.53 mmol) in farblosen Nadeln isoliert werden.⁴¹



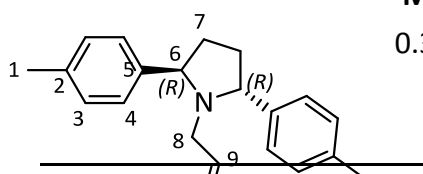
M (C₁₈H₂₂O₂) = 270.37 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.22; ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.22 (d, ³J_{4,3} = 8.3 Hz, 4H, 4-H), 7.13 (d, ³J_{3,4} = 8.0 Hz, 4H, 3-H), 4.68 (dd, ³J_{6,7a} = 7.3 Hz, ³J_{6,7b} = 4.8 Hz, 2H, 6-H), 2.40 (br s, 2H, OH), 2.33 (s, 6H, 1-H), 1.96-1.85 (m, 2H, 7-H_a), 1.83-1.74 (m, 2H, 7-H_b); ¹³**C-NMR**

(100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 141.7 (C-5), 137.2 (C-2), 129.1 (C-3), 125.8 (C-4), 74.5 (C-6), 35.8 (C-7), 21.1 (C-1); **Smp.** = 124-126 °C, **Lit-Smp.** = 118-119 °C,^[96] **[α]_D²⁰** = -41.8 (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃); **Lit[α]_D²⁵** = -47.0 (c = 0.65 g/100 mL, CHCl₃).^[96]

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[96]

(2*R*,5*R*)-1-Allyl-2,5-di-*para*-tolylpyrrolidin ((*R,R*)-**14**)^[103]

TH02-069: In Analogie zur Synthese der racemischen Verbindung **14** wurde das enantiomerenangereicherte Diol (*S,S*)-**13** (270 mg, 999 μmol, 1.0 Äq) unter N₂-Atmosphäre in absolutem CH₂Cl₂ (11 mL, [(*S,S*)-**13**] = 0.09 M) gelöst und bei -78 °C langsam mit einer Lösung von NEt₃ (487 μL, 354 mg, 3.50 mmol, 3.5 Äq) und MsCl (245 μL, 360 mg, 3.15 mmol, 3.15 Äq) in CH₂Cl₂ (11 mL) versetzt. Anschließend wurde für 4 h bei -78 °C gerührt und die Mischung über Nacht im Kältebad auf RT gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand in Et₂O (10 mL) aufgenommen und die organische Phase mit ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung (jeweils 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, PE:EtOAc 99.5:0.5 + 1% NEt₃). Es wurden (2*R*,5*R*)-1-Allyl-2,5-di-*para*-tolylpyrrolidin (*R,R*)-**14** (198 mg, 679 μmol, 68%) als farbloser Feststoff nach Lyophilisation und das *cis*-Diastereomer *meso*-**14** (50 mg, 172 μmol, 17%) als gelbes Öl isoliert.



M (C₂₁H₂₅N) = 291.44 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 95:5) = 0.35, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 95:5, *cis*-Isomer) = 0.52;

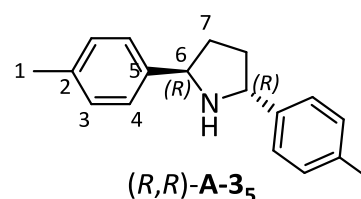
⁴¹ Auf dieser Stufe des Diols war die Bestimmung des *ee*- bzw. *de*-Wertes über HPLC oder GC nicht möglich. Auch die Derivatisierung des Diols zum Acetat lieferte keine Ergebnisse um die Isomere auftrennen zu können.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.20 (d, ³J_{4,3} = 8.0 Hz, 4H, 4-H), 7.13 (d, ³J_{3,4} = 8.0 Hz, 4H, 3-H), 5.64 (ddt, ³J_{9,10trans} = 16.4 Hz, ³J_{9,10cis} = 11.0 Hz, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 1H, 9-H), 4.94-4.89 (m, 2H, 10-H), 4.27 (dd, ³J_{6,7a} = 6.3 Hz, ³J_{6,7b} = 4.3 Hz, 2H, 6-H), 2.95 (ddt, ²J_{8a,8b} = 14.7 Hz, ³J_{8a,9} = 4.3 Hz, ⁴J_{8a,10} = 2.0 Hz, 1H, 8-H_a), 2.67 (dd, ²J_{8b,8a} = 14.7 Hz, ³J_{8b,9} = 7.4 Hz, 1H, 8-H_b), 2.54-2.42 (m, 2H, 7-H_a), 2.34 (s, 6H, 1-H), 1.93-1.83 (m, 2H, 7-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 141.1 (C-5), 137.0 (C-9), 136.3 (C-2), 128.9 (C-3), 127.9 (C-4), 115.5 (C-10), 65.2 (C-6), 49.8 (C-8), 33.2 (C-7), 21.1 (C-1);

cis-Isomer **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.37 (d, ³J_{4,3} = 8.0 Hz, 4H, 4-H), 7.15 (d, ³J_{3,4} = 7.8 Hz, 4H, 3-H), 5.71 (ddt, ³J_{9,10trans} = 17.1 Hz, ³J_{9,10cis} = 10.2 Hz, ³J_{9,8} = 7.0 Hz, 1H, 9-H), 4.93 (d, ³J_{10cis,9} = 10.2 Hz, 1H, 10-H_{cis}), 4.86 (d, ³J_{10trans,9} = 17.1 Hz, 1H, 10-H_{trans}), 3.81 (t, ³J_{6,7} = 5.5 Hz, 2H, 6-H), 3.03 (d, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 2H, 8-H), 2.35 (s, 6H, 1-H), 2.21-2.07 (m, 2H, 7-H_a), 1.85-1.71 (m, 2H, 7-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 141.9 (C-5), 136.3 (C-2), 133.8 (C-9), 129.0 (C-3), 127.4 (C-4), 117.3 (C-10), 66.3 (C-6), 52.4 (C-8), 34.4 (C-7), 21.1 (C-1).

(2*R*,5*R*)-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid ((*R,R*)-**3**₅)

TH02-106: Das diastereomerenreine Allylamin (*R,R*)-**14** (100 mg, 343 μmol, 1.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem Toluol (1.1 mL, 0.3 M) gelöst und nacheinander mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (86 mg, 549 μmol, 1.6 Äq), Pd(OAc)₂ (1.5 mg, 6.8 μmol, 2 mol%) und PPh₃ (7.2 mg, 27 μmol, 8 mol%)



versetzt und für 4 h bei 50 °C gerührt.⁴² Dann wurde 1 N NaOH-Lösung (aq., 1 mL) zugegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lösung (aq., jeweils 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das ¹H-NMR des Rohproduktes (80 mg) zeigte das gewünschte Di-tolylpyrrolidin (*R,R*)-**A-3**₅ als Hauptprodukt mit einer Verunreinigung durch diallylierte Dimethylbarbitursäure **46** (39 mol%).³⁵ Die Rohmischung des Amins (*R,R*)-**A-3**₅ (80 mg, 232 μmol, 1.0 Äq, Reinheit 73%) wurde ohne weitere Aufreinigung weiter in der Formylierung nach **AAV 3** umgesetzt.

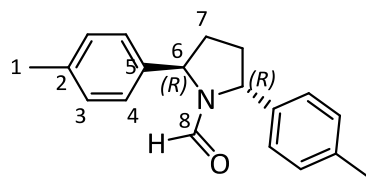
TH02-107:⁴³ HCOOH (79 μL, 94.0 mg, 2.05 mmol, 8.8 Äq) wurde langsam zu Ac₂O (97 μL, 105 mg, 1.03 mmol, 4.4 Äq) gegeben und für 2 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurde das Amin (*R,R*)-**A-3**₅ in THF (2 mL, 0.1 M) gelöst, in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt, das gemischte Anhydrid vorsichtig zugegeben und die Reaktion für 15 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde vorsichtig ges. NaHCO₃-Lösung (aq., 2 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 90:10) lieferte

⁴² Die Suspension änderte während der Reaktionszeit die Farbe von gelb über orange nach braun.

⁴³ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge an Allylamin (*R,R*)-**14**.

Experimenteller Teil

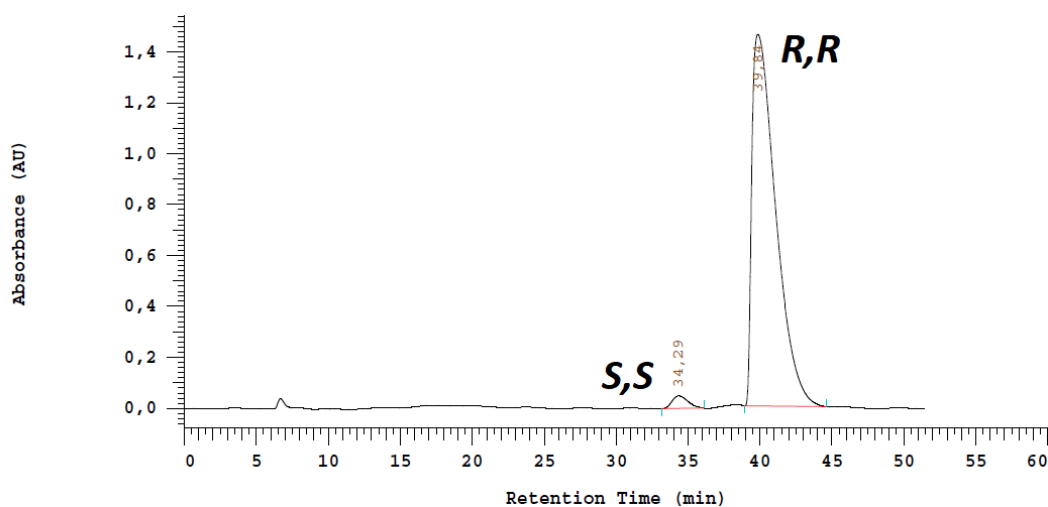
(2*R*,5*R*)-di-*para*-tolylpyrrolidininformamid (*R,R*)-**3**₅ als farblosen Feststoff nach Lyophilisation in einer Ausbeute von 65% (62 mg, 222 μ mol, 96%*ee*) über 2 Stufen.



M (C₁₉H₂₁NO) = 279.38 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.43; Rotamerengemisch 1:1;

Rotamer 1: ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.16 (s, 1H, 8-H), 7.20-7.12 (m, 8H, 3-H, 4-H), 5.34 (dd, ³*J*_{6,7a} = 6.8 Hz, ³*J*_{6,7b} = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 2.52-2.39 (m, 2H, 7H_a), 2.36 (s, 6H, 1-H), 1.93-1.80 (m, 2H, 7-H_b); ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 161.9 (C-8), 139.6 (C-5), 137.6 (C-2), 129.6 (C-3), 125.4 (C-4), 59.9 (C-6), 32.0 (C-7), 21.0 (C-1).

Ausgewählte Signale von Rotamer 2: ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 5.12 (dd, ³*J*_{6,7a} = 6.9 Hz, ³*J*_{6,7b} = 3.4 Hz, 1H, 6-H), 2.32 (s, 6H, 1-H), ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 139.0 (C-5), 136.5 (C-2), 129.2 (C-3), 126.3 (C-4), 62.1 (C-6), 33.2 (C-7); **Smp.** = 118 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +222.5 (c = 1.04 g/100 mL, CHCl₃); **HPLC**:³⁷ *t_R* = 39.8 min (*R,R*-Isomer), *t_R* = 34.3 min (*S,S*-Isomer), *er* (*R,R*:*S,S*) = 98:2, 96%*ee* (Abbildung 19). Siehe Abbildung 18 der racemischen Mischung als Referenzchromatogramm; **HR-MS** (Cl, [C₁₉H₂₂NO]⁺) berechnet: 280.1696 u, gefunden: 280.1656 u;



Acquisition Method: TH ODH
Column Type: RP-18
Pump A Type: L-7100

Developed by: Rudi

Solvent A:

Solvent B: Hexan

Solvent C:

Solvent D: iPrOH

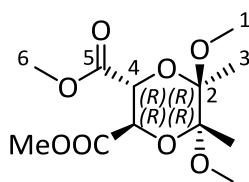
Method Description: ODH, Hex:iPrOH 90:10:, 60 min, 0.5 mL/min, 20°C

No.	RT	Area	Area %
1	34,29	1876825	2,197
2	39,84	83541324	97,803
		85418149	100,000

Abbildung 19: HPLC-Chromatogramm von (2*R*,5*R*)-Di-*para*-tolylpyrrolidininformamid ((*R,R*)-**3**₅) mit einem *ee*-Wert von 96%*ee*.

6.3.1.3 Formylbicyclen mit Ψ -C₂-Symmetrie**(2R,3R,5R,6R)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2,3-dicarbonsäuredimethylester (18)**

TH02-096.^[100] Unter N₂-Atmosphäre wurde (+)-Dimethyl-L-tartrat (2.86 mL, 3.72 g, 20.7 mmol, 1.0 Äq) in absolutem MeOH (20 mL, 1 M) gelöst und mit CSA (240 mg, 1.04 mmol, 5 mol%) versetzt. Anschließend wurden nacheinander Trimethylorthoformiat (9.15 mL, 8.78 g, 83.0 mmol, 4.0 Äq) und 2,3-Butandion (2.25 mL, 2.20 g, 24.8 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und die entstandene Mischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde Na₂CO₃ (3.48 g, 41.4 mmol, 2.0 Äq) zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert, dieses mit MeOH nachgespült, die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (24 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 90:10) lieferte das cyclische Acetal **18** als gelben kristallinen Feststoff in einer Ausbeute von 91% (5.52 g, 18.9 mmol).⁴⁴



M (C₁₂H₂₀O₈) = 292.28 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.46; ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 4.53 (s, 2H, 4-H), 3.77 (s, 6H, 6-H), 3.33 (s, 6H, 1-H), 1.36 (s, 6H, 3-H); ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 168.4 (C-5), 99.2 (C-2), 68.7 (C-4), 52.5 (C-6), 48.4 (C-1), 17.3 (C-3); **Smp.** = 102-104 °C; **Lit-Smp.** = 108 °C;^[100] $[\alpha]_D^{20}$ = -129.0 (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃); **Lit- $[\alpha]_D^{20}$** = -140.6 (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃).^[100]

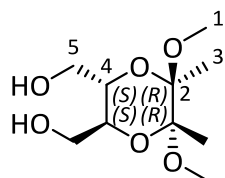
Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[100]

(2S,3S,5R,6R)-2,3-Dihydroxymethyl-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan (19)^[100]

TH02-082: LiAlH₄ (506 mg, 13.3 mmol, 4.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem THF (8 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde eine Lösung des Dimethylesters **18** (974 mg, 3.33 mmol, 1.0 Äq) in absolutem THF (8 mL, [**18**] = 0.2 M nach Zugabe) tropfenweise zugegeben und die Reaktionssuspension für 2 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur 80 °C). Nachdem die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz zeigte, wurde die Mischung auf 0 °C gekühlt und gemäß Fieser-Workup sehr vorsichtig mit H₂O (500 μ L), 15% NaOH (aq., 500 μ L) und weiterem H₂O (1.5 mL) versetzt.^[146] Nach Entfernen des Kältebades wurde für 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc⁴⁵ (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (12 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 30:70). Das Diols **19** wurde in 67%iger Ausbeute (528 mg, 2.24 mmol) als farbloser Feststoff isoliert.

⁴⁴ Nach längerer Lagerung hat sich das Acetal braun verfärbt und möglicherweise teilweise zersetzt.

⁴⁵ Durch die Verwendung von EtOAc kam es vermutlich zur Umesterung, da als Nebenprodukt 21% (194 mg, 697 μ mol) (Hydroxymethyl-5,6-Dimethoxy-5,6-Dimethyl-1,4-Dioxan-2-yl)-Methylacetat isoliert werden konnte. Daher sollten andere Lösungsmittel (z.B. Et₂O) zum Aufarbeiten verwendet werden.



M ($C_{10}H_{20}O_6$) = 236.26 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, EtOAc) = 0.21;

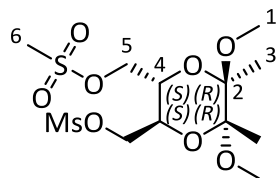
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.83-3.81 (m, 2H, 4-H), 3.72 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 11.8 Hz, 2H, 5-H_a), 3.65 (d, $^2J_{5b,5a}$ = 12.3 Hz, 2H, 5-H_b), 3.27 (s, 6H, 1-H), 1.31 (s, 6H, 3-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 98.8 (C-2), 69.2 (C-4), 62.2 (C-5), 48.0 (C-1), 17.5 (C-3); **Smp.** = 118-120 °C; **Lit-Smp.** = 117 °C;^[100] **[α]_D²⁰** = -167.8 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃); **Lit-[α]_D²⁰** = -165.1 (c = 1.21 g/100 mL, CHCl₃).^[147]

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[100]

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[100]

(2S,3S,5R,6R)-2,3-Dimesyloxymethyl-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan (20)

TH02-084: Zu einer Lösung des Diols **19** (118 mg, 499 μ mol, 1.0 Äq) in absolutem CH₂Cl₂ (2.5 mL, [**19**] = 0.2 M) wurde bei 0 °C NEt₃ (213 μ L, 155 mg, 1.53 mmol, 3.06 Äq) gegeben und anschließend eine Lösung von MsCl (90 μ L, 132 mg, 1.15 mmol, 2.3 Äq) in absolutem CH₂Cl₂ (2.5 mL, [**19**] = 0.1 M nach vollständiger Zugabe) zugetropft. Die Mischung wurde für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit H₂O (5 mL), ges. NaHCO₃- (aq.) und ges. NaCl-Lösung (aq., jeweils 5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 60:40). Das Dimethansulfonat **20** wurde schließlich als farbloser Feststoff in quantitativer Ausbeute (203 mg, 500 μ mol, Reinheit 97%) isoliert.⁴⁶



M ($C_{10}H_{20}O_6$) = 392.43 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.18;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 4.41 ("Ψ-dt", $^2J_{5a,5b}$ = 12.3 Hz, $^3J_{5a,4}$ = $^4J_{5a,4'}$ = 1.5 Hz, 2H, 5-H_a), 4.41 ("Ψ-dt", $^2J_{5b,5a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{5b,4}$ = $^4J_{5b,4'}$ = 1.8 Hz, 2H, 5-H_b), 4.02-4.01 (m, 2H, 4-H), 3.26 (s, 6H, 1-H), 3.11 (s, 6H, 6-H), 1.29 (s, 6H, 3-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 99.3 (C-2), 68.7 (C-5), 66.6 (C-4), 48.3 (C-1), 37.9 (C-6), 17.3 (C-3).

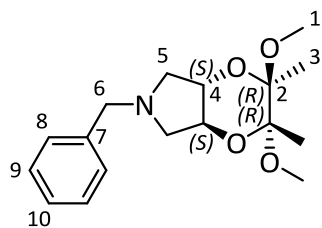
Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[101]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[101]

(2R,3R,4aS,7aS)-6-Benzyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-1,4-dioxin[2,3-c]pyrrol (21a)

TH02-091: Das frisch hergestellte Dimethansulfonat **20** (196 mg, 499 μ mol, 1.0 Äq) wurde in einem Überschuss Benzylamin (873 μ L, 856 mg, 7.99 mmol, 16 Äq) gelöst und für 3 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung mit EtOAc (2 mL) und 1 M NaOH (aq., 2 mL) verdünnt und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (12 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 95:5) lieferte das Benzylamin **21a** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 94% (145 mg, 472 μ mol).

⁴⁶ Da sich das Dimethansulfonat durch Lagerung zersetzt hat, wurde dieses immer vor der Folgereaktion neu hergestellt.

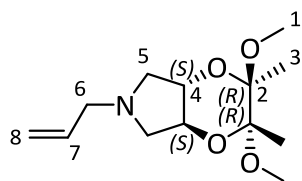


M ($C_{17}H_{25}NO_4$) = 307.39 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) = 0.18; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7.34-7.28 (m, 4H, 8-H, 9-H), 7.26-7.21 (m, 1H, 10-H), 4.13-4.05 (m, 2H, 4-H), 3.84 (d, $^2J_{6a,6b}$ = 13.3 Hz, 1H, 6- H_a), 3.76 (d, $^2J_{6b,6a}$ = 13.1 Hz, 1H, 6- H_b), 3.27 (s, 6-H, 1-H), 2.90 (m 1H, 5- H_a), 2.79 (m, 1H, 5- H_b), 1.32 (s, 6H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 139.0 (C-7), 128.4 (C8/C9), 128.3 (C9/C8), 127.0 (C-10), 100.7 (C-2), 70.4 (C-4), 61.5 (C-6), 51.6 (C-5), 47.9 (C-1), 18.0 (C-3); $[\alpha]_D^{20}$ = -133.0 (c = 1.00 g/100 mL, $CHCl_3$); **Lit- $[\alpha]_D^{23}$** = -169.3 (c = 1.52 g/100 mL, $CHCl_3$).^[148]

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[148]

(2R,3R,4aS,7aS)-6-Allyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-1,4-dioxin[2,3-c]pyrrol (**21b**)

TH02-129: Das zuvor frisch synthetisierte Dimethansulfonat **20** (235 mg, 599 μ mol, 1.0 Äq) wurde mit Allylamin (3 mL, 2 M) als Lösungsmittel für 5 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung mit 1 M NaOH (aq., 5 mL) verdünnt und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 1:1) lieferte das Allylamin **21b** mit einer Ausbeute von 92% (141 mg, 548 μ mol) als farbloses Öl.

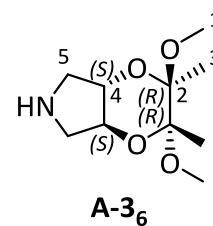


M ($C_{13}H_{23}NO_4$) = 257.33 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) = 0.13; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 5.82 (ddt, $^3J_{7,8trans}$ = 16.9 Hz, $^3J_{7,8cis}$ = 10.4 Hz, $^3J_{7,6}$ = 6.3 Hz, 1H, 7-H), 5.18 ("Ψ-dq", $^3J_{8trans,7}$ = 17.1 Hz, $^2J_{8trans,8cis}$ = $^4J_{8trans,6}$ = 1.5 Hz, 1H, 8- H_{trans}), 5.13-5.09 (m, 1H, 8- H_{cis}), 4.08-4.00 (m, 2H, 4-H), 3.32-3.25 (m, 1H, 6- H_a), 3.27 (s, 6H, 1-H), 3.23-3.18 (m, 1H, 6- H_b), 2.92-2.88 (m, 1H, 5- H_a), 2.77-2.72 (m, 1H, 5- H_b), 1.32 (s, 6H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 135.1 (C-7), 117.3 (C-2), 100.7 (C-8), 70.3 (C-4), 60.0 (C-2), 51.1 (C-5), 47.9 (C-1), 18.1 (C-3); $[\alpha]_D^{20}$ = -119.4 (c = 1.00 g/100 mL, $CHCl_3$); **Lit- $[\alpha]_D^{22}$** = 132.11 (c = 0.85 g/100 mL, $CHCl_3$).^[148]

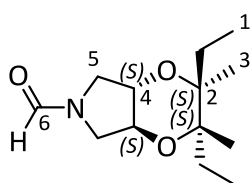
Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[148]

(2R,3R,4aS,7aS)-6-Formyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethylhexahydro-1,4-dioxin[2,3-c]pyrrolformamid (**36**)

TH02-102: Das benzylgeschützte Amin **21a** (120 mg, 390 μ mol, 1.0 Äq) wurde in MeOH (5 mL, 0.08 M) gelöst, mit Pd/C (12.0 mg, 10 Gew%, Beladung 10 Gew%) versetzt und mittels eines Ballons unter 1 atm H_2 gerührt. DC-Kontrolle zeigte nach 2 h vollständigen Umsatz. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, dieses mit MeOH gewaschen und die vereinigten Filtrate vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt (79 mg) zeigte im 1H -NMR das gewünschte freie Amin **A-3₆** als Hauptprodukt und wurde im Folgeschritt ohne weitere Aufreinigung nach **AAV 3** formyliert.



TH02-105:⁴⁷ HCOOH (90 μ L, 108 mg, 2.35 mmol, 6.0 Äq) wurde mit Ac₂O (111 μ L, 120 mg, 1.17 mmol, 3.0 Äq) für 2 h bei 50 °C gerührt. Dann wurde die Mischung langsam zu einer Lösung vom Amin **A-3₆** in THF (2 mL) getropft und die entstandene Lösung über Nacht (16 h) bei RT gerührt. Anschließend wurde vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung (aq., 2 mL) verdünnt und das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt, der Rückstand auf Isolute adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 30:70). Das Formamid **3₆** wurde als farbloser Feststoff nach Lyophilisation in einer Ausbeute von 85% (82 mg, 334 μ mol) über 2 Stufen isoliert.⁴⁸



M (C₁₄H₂₄NO₃) = 240.34 g/mol; *R_f*-Wert (SiO₂, EtOAc) = 0.21;

Rotamerenmischung 1:1 gemäß ¹H-NMR;

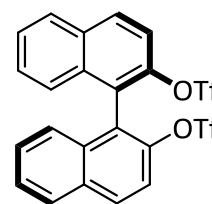
Rotamer 1: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.18 (s, 1H, 6-H), 4.11-4.03 (m, 2H, 4-H), 3.83-3.79 (m, 2H, 5-H_a), 3.36-3.31 (m, 2H, 5-H_b), 3.30 (s, 6-H, 1-H), 1.35 (s, 6H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 161.9 (C-6), 101.0 (C-2), 69.0 (C-4), 48.1 (C-1), 43.1 (C-5), 17.9 (C-3);

ausgewählte Signale Rotamer 2: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.77-3.73 (m, 2H, 5-H_a), 3.30 (s, 6-H, 1-H), 3.18-3.13 (m, 2H, 5-H_b); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 68.9 (C-4), 45.2 (C-5); **Smp.** = 143-145 °C; [α]_D²⁰ = -113.3 (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃); **HR-MS.**⁴⁹

6.3.1.4 Azepinderivate

(*R*)-2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthalin (**26**)^[103]

TH02-123: Unter N₂-Atmosphäre wurde (*R*)-(+)-1,1'-Bi(2-Naphthol) (BINOL) (4.88 g, 16.9 mmol, 1.0 Äq) in absolutem Toluol (34 mL, 0.5 M) gelöst, Pyridin (5.49 mL, 5.37 g, 67.5 mmol, 4.0 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt.⁵⁰ Anschließend wurde Tf₂O (7.20 mL, 12.0 g, 42.2 mmol, 2.5 Äq) über 60 min mittels Tropftrichter zugetropft und nach Entfernen des Eisbades für weitere 3.5 h gerührt. Anschließend wurde vorsichtig 1 N HCl-Lösung (aq., 30 mL) zugegeben und weitere 5 min gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit H₂O (2 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Analyse des ¹H-NMR des Rohproduktes (10.2 g, orangenes Öl) zeigte das gewünschte Bistrif-



⁴⁷ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge an Benzylamin **21a**.

⁴⁸ Das Formamid **3₆** kann auch ausgehend vom Allylamin **21b** über Deallylierung mit 1,3-Dimethylbarbitursäure, Pd(OAc)₂ und PPh₃ und anschließender Formylierung nach **AAV Z** erhalten werden, aber lieferte hier eine schlechtere Ausbeute von lediglich 54% über 2 Stufen.

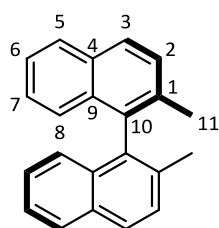
⁴⁹ Die HR-MS-Messung lieferte kein Ergebnis.

⁵⁰ Das BINOL löste sich nach der Zugabe von Pyridin vollständig in Toluol.

lat mit geringfügigen Verunreinigungen durch Lösungsmittel (44 mol% Toluol) und wurde im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

M ($C_{22}H_{12}F_6O_6S_2$) = 550.44 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 80:20) = 0.38

TH02-124.⁵¹ Das Bistriflats (10.2 g) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem Et₂O (56 mL, 0.3 M) gelöst und NiCl₂(dppp) (280 mg, 506 μmol, 3 mol%) zugegeben. Bei 0 °C wurde eine MeMgI-Lösung (22.5 mL, 67.5 mmol, 3.0 M in Et₂O, 4.0 Äq) über 90 min mittels Tropftrichter zugetropft und nach Entfernen des Eisbades für 17 h bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit 1 N HCl-Lösung (aq., 30 mL) und konz. wässriger HCl-Lösung (35 Gew%, 3 mL) vorsichtig versetzt.⁵² Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Na₂CO₃-, 1 N HCl-Lösung, H₂O und ges. NaCl-Lösung (aq., jeweils 1 x 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, PE:EtOAc 80:20) wurde das zweifach methylierte Binaphthalin **26** in einer Ausbeute von 99% (4.78 g, 16.8 mmol, Reinheit 99%) über 2 Stufen als farbloser Feststoff isoliert.



M ($C_{22}H_{18}$) = 282.39 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 8:2) = 0.58;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.90-7.86 (m, 4H, 3-H, 5-H), 7.50 (d, ³J_{2,3} = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 7.39 (ddd, ³J_{6,5} = 8.0 Hz, ³J_{6,7} = 6.8 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.0 Hz, 2H, 6-H), 7.20 (ddd, ³J_{7,8} = 8.3 Hz, ³J_{7,6} = 6.8 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.1 Hz, 2H, 7-H), 7.04 (d, ³J_{8,7} = 8.3 Hz, 2H, 8-H), 2.03 (s, 6H, 11-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]

= 135.1 (C-10), 134.3 (C-1), 132.7 (C-9), 132.2 (C-4), 128.7 (C-2), 127.9 (C-5), 127.4 (C-3), 126.1 (C-7), 125.6 (C-8), 124.9 (C-6), 20.0 (C-11); **Smp.** = 75-77 °C; **Lit-Smp.** = 77-79 °C;^[103] **[α]_D²⁰** = -37.6 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃); **Lit-[α]_D²⁰** = -42.6 (c = 0.2 g/100 mL, CHCl₃);^[103] **HPLC**:⁵³ t_R = 12.45 min (*R*-**26**), (*R*/*S*-**26**) ≥99%*ee*.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[103]

(*R*)-2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-binaphthalin (**27**)

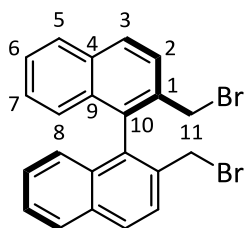
TH02-127: Unter N₂-Atmosphäre wurde in Analogie zur Literaturvorschrift^[103] (*R*)-2,2'-Dimethyl-1,1'-Binaphthalin **26** (4.66 g, 16.5 mmol, 1.0 Äq) in Cyclohexan (33 mL, 0.5 M) gelöst, mit NBS (6.46 g, 36.3 mmol, 2.2 Äq) und AIBN (135 mg, 825 μmol, 5 mol%) versetzt und unter Rückfluss 2 h erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung mit EtOAc (20 mL) und H₂O (20 mL) verdünnt, nach Phasentrennung die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand zur Umkristallisation in CH₂Cl₂ in

⁵¹ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge an (*R*)-(+)-BINOL.

⁵² Dadurch konnten die festen Rückstände in Lösung gebracht werden.

⁵³ Trennbedingungen: Säule: Chiracel OD-H (250 x 4.6 mm), Probenkonzentration 1mg/mL in Hexan, Injektionsvolumen 10 μL, Säulenfluss 0.5 mL/min., Hex:iPrOH 98.8:0.2, Temperatur Säulenofen: 25 °C, Detektion: UV bei 210 nm;

der Siedehitze gelöst und mit *n*Hex überschichtet. Das zweifach bromierte Binaphthalin **27** wurde in einer Ausbeute von 57% (4.14 g, 9.41 mmol) als gelblicher Feststoff isoliert.⁵⁴



M (C₂₅H₂₁N) = 440.18 g/mol; **R_f-Wert** (SiO₂, PE:EtOAc 10:1) = 0.33;

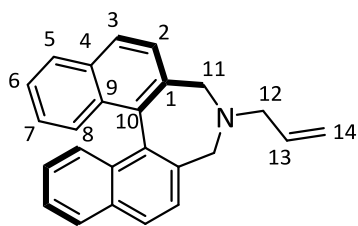
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.01 (d, ³J_{3,2} = 8.6 Hz, 2H, 3-H), 7.92 (d, ³J_{8,7} = 8.2 Hz, 2H, 8-H), 7.74 (d, ³J_{2,3} = 8.6 Hz, 2H, 2-H), 7.48 (ddd, ³J_{7,8} = 8.0 Hz, ³J_{7,6} = 7.0 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.0 Hz, 2H, 7-H), 7.26 (ddd, ³J_{6,5} = 8.3 Hz, ³J_{6,7} = 7.0 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.2 Hz, 2H, 6-H), 7.07 (d, ³J_{5,6} = 8.4 Hz, 2H, 5-H), 4.25 (s, 4H, 11-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 134.2 (C-10), 134.1 (C-1), 133.2 (C-4), 132.5 (C-9), 129.3 (C-3), 128.0 (C-8), 127.7 (C-2), 126.82 (C-5/C-6/C-7), 126.79 (C-5/C-6/C-7), 126.77 (C-5/C-6/C-7), 32.6 (C-11); **Smp.** = 181-184 °C; **Lit-Smp.** 178-181 °C;^[103] **[α]_D²⁰** = +178.3 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃); **Lit-[α]_D²⁰** = +160.5 (c = 0.11 g/100 mL, Benzol).^[103]

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[103]

(*R*)-4-Allyl-4,5-dihydro-3*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin (**28**)^[110]

TH02-122: (*R*)- 2,2'-Bis(Bromomethyl)-1,1'-Binaphthalin **27** (4.02 g, 9.12 mmol, 1.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem MeCN (36 mL, 0.25 M) gelöst, Allylamin (2.05 mL, 1.56 g, 27.4 mmol, 3.0 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung für 5 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurde die Mischung mit EtOAc⁵⁵ (30 mL) und 1 N NaOH-Lösung (aq., 30 mL) verdünnt und die organische Phase mit H₂O und ges. NaCl-Lösung (aq., jeweils 1 x 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, PE:EtOAc:NEt₃ 80:20:1) lieferte das Allylamin **28** in einer Ausbeute von 89% (2.71 g, 8.08 mmol) als farblosen Feststoff.



M (C₂₅H₂₁N) = 335.45 g/mol; **R_f-Wert** (SiO₂, PE:EtOAc 8:2) = 0.08;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.95 (d, ³J_{3,2} = ³J_{8,7} = 8.3 Hz, 4H, 3-H, 8-H), 7.55 (d, ³J_{2,3} = 8.3 Hz, 2H, 2-H), 7.48-7.44 (m, 4H, 6-H, 7-H), 7.28-7.24 (m, 2H, 9-H), 6.06-5.95 (m, 1H, 13-H), 5.28 (d, ³J_{14trans,13} = 17.3 Hz, 1H, 14-H_{trans}), 5.23 (d, ³J_{14cis,13} = 10.0 Hz, 1H, 14-H_{cis}), 3.74 (d, ³J_{12,13} = 12.3 Hz, 2H, 11-H_a), 3.17-3.07 (m, 4H, 11-H_b, 12-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 136.3 (C-13), 135.0 (C-10), 133.4 (C-1), 133.1 (C-4), 131.4 (C-9), 128.3 (C-3, C-8), 127.8 (C-2), 127.4 (C-6/C-7), 125.7 (C-5), 125.4 (C-6/C-7), 118.0 (C-14), 58.5 (C-12), 54.78 (C-11); **Smp.** = 177-179 °C; **Lit-Smp.** 177-178 °C;^[103] **[α]_D²⁰** = -379.8 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃); **Lit-[α]_D²⁰** = -396.3 (c = 0.24 g/100 mL, CHCl₃).^[103]

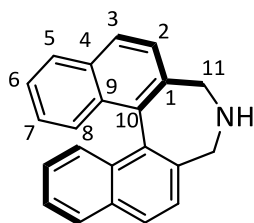
Die NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[103]

⁵⁴ Die Umkristallisation des Rückstandes lieferte eine weitere Produktfraktion (989 mg), die jedoch ähnlich starke Verunreinigungen wie das Rohprodukt beinhaltet.

⁵⁵ Hier konnte kein Et₂O verwendet werden, da das Produkt darin nicht löslich war.

(R)-4,5-Dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin (29)^[103]

TH02-153: Das Allylamin **28** (2.59 g, 7.72 mmol, 1.0 Äq) wurde unter N₂-Atmosphäre in absolutem Toluol (26 mL, 0.3 M) gelöst, nacheinander mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (1.93 g, 12.4 mmol, 1.6 Äq), Pd(OAc)₂ (35 mg, 154 µmol, 2 mol%) und PPh₃ (162 mg, 618 µmol, 8 mol%) versetzt und für 5 h auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Suspension mit 1 N NaOH-Lösung (aq., 20 mL) versetzt und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 95:5:1) lieferte das Amin **29** in einer Ausbeute von 94% (2.25 g, 7.25 mmol) als orangefarbener Schaum, wobei noch eine nicht identifizierbare Verunreinigung in Spuren im ¹H-NMR zu erkennen war.⁵⁶



M (C₂₂H₁₇N) = 295.39 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) = 0.27;

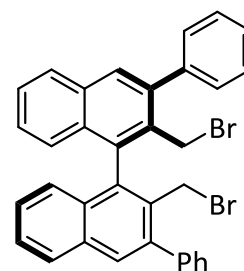
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.98 (d, ³J_{2,3} = 8.1 Hz, 2H, 2-H), 7.95 (d, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, 2H, 5-H), 7.63 (d, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, 2H, 3-H), 7.51-7.45 (m, 2H, 6-H), 7.42 (d, ³J_{8,7} = 8.7 Hz, 2H, 8-H), 7.26 (d, ³J_{7,8} = 8.4 Hz, ³J_{7,6} = 6.8 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.3 Hz 2H, 7-H), 4.03 (d, ³J_{11a,11b} = 12.5 Hz, 2H, 11-H_a), 3.60 (d,

³J_{11b,11a} = 12.3 Hz, 2H, 11-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 135.0 (C-10), 133.4 (C-9), 132.7 (C-1), 131.3 (C-4), 129.3 (C-2), 128.4 (C-5), 127.3 (C-3/C-8), 127.2 (C-3/C-8), 126.0 (C-7), 125.8 (C-6), 47.7 (C-11); **Smp.** = Zersetzung ab 120 °C; **Lit-Smp.** 73-84 °C;^[103] **[α]_D²⁰** = -448.4 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃); **Lit-[α]_D²⁰** = -585.5 (c = 0.7 g/100 mL, CHCl₃).^[103]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturangaben überein.^[103]

(R)-4-Allyl-2,6-diphenyl-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin (31)

TH02-193: Unter N₂-Atmosphäre wurde (R)-2,2'-Dimethyl-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalin **30**⁵⁷ (88.0 mg, 202 µmol, 1.0 Äq) in Cyclohexan (800 µL; 0.25 M) gelöst und die Lösung nacheinander mit NBS (79.0 mg, 445 mmol, 2.2 Äq) und AIBN (1.6 mg, 10.1 µmol, 5 mol%) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 4 h unter Rückfluss erhitzt (**R_f**-Wert Dibromid (SiO₂, PE:CH₂Cl₂ 90:10) = 0.32). Nach Abkühlen auf RT wurde EtOAc (1 mL) und H₂O (1 mL) zugegeben, nach Phasentrennungen die organische



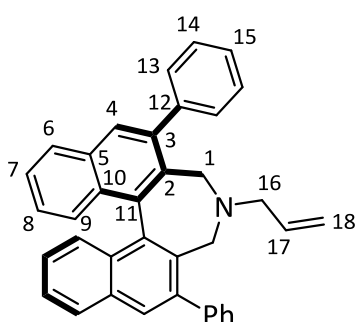
Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen (aq., 2 mL) und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (4 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 95:5). Das zweifach bromierte Binaphthalin (125 mg, farbloser

⁵⁶ Das Produkt musste mehrfach in CHCl₃ gelöst und am Rotationsverdampfer wieder eingeeengt werden um das enthaltene NEt₃ nahezu restlos zu entfernen. Auch Lyophilisation mit einem Gemisch aus H₂O und MeCN konnte das NEt₃ nicht nach einer Trocknung entfernen.

⁵⁷ Wurde von Yvonne Kaiser während ihrer Vertiefungsarbeit im AK Huy synthetisiert.

Schaum) enthielt trotz Säulenchromatographie laut $^1\text{H-NMR}$ noch Verunreinigung in Spuren und wurde direkt im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

TH02-195:⁵⁸ Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Dibromid in MeCN (800 μL , 0.25 M) gelöst und nach Zugabe von Allylamin (76.0 μL , 168 μmol , 5.0 Äq) für 3 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde 1 N NaOH-Lösung (aq., 1 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das resultierende Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (12 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 95:5) lieferte das Allylamin **31** in einer Ausbeute von 83% (82 mg, 168 μmol) über 2 Stufen als farblosen Feststoff.



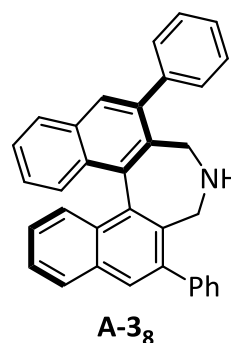
M ($\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}$) = 487.65 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 9:1) = 0.30;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.96-7.94 (m, 4H, Ar-H), 7.63-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.49-7.43 (m, 8H, Ar-H), 7.40-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.29-7.24 (m, 2H, Ar-H), 5.48 (ddt, $^3J_{17,18\text{trans}} = 16.9$ Hz, $^3J_{17,18\text{cis}} = 10.4$ Hz, $^3J_{17,16} = 6.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.70 (d, $^3J_{18\text{cis},17} = 10.3$ Hz, 1H, 18-H_{cis}), 4.54 (d, $^3J_{18\text{trans},17} = 17.1$ Hz, 1H, 18-H_{trans}), 3.96 (d, $^2J_{1a,1b} = 12.5$ Hz, 2H, 1-H_a), 3.06 (d, $^2J_{1b,1a} = 12.5$ Hz, 2H, 1-H_b), 2.68 (dd, $^2J_{16a,16b} = 13.6$ Hz, $^3J_{16a,17} = 6.0$ Hz, 1H, 16-H_a), 2.56 (dd, $^2J_{16b,16a} =$

13.3 Hz, $^3J_{16b,17} = 6.8$ Hz, 1H, 16-H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 141.4 (C_q), 140.3 (C_q), 136.3 (C_q), 135.9 (C-17), 132.6 (C_q), 131.8 (C_q), 130.8 (C_q), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 107.1 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 116.5 (C-18), 58.0 (C-16), 50.7 (C-1); Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[149]

(*R*)-2,6-Diphenyl-3,5-dihydro-4*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepinformamid (**3₈**)

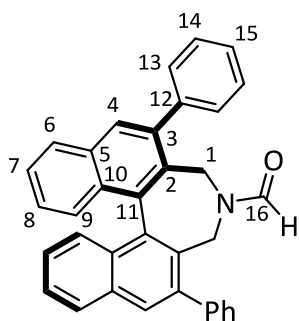
TH02-201: Das Allylamin **31** wurde in absolutem CH_2Cl_2 (1.4 mL, 0.2 M) gelöst und nacheinander mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (129 mg, 824 μmol , 3.0 Äq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.2 mg, 5.5 μmol , 2 mol%) und PPh_3 (6.3 mg, 24 μmol , 9 mol%) versetzt und die resultierende Suspension für 5 h bei 50 °C gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz bestätigte (R_f -Wert (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 95:5) = 0.31) wurde mit 1 N NaOH-Lösung (aq., 3 mL) und EtOAc (3 mL) verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (aq., 20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes zeigte das freie Amins **A-3₈** (168 mg) durch dialylierte Dimethylbarbitursäure **46** (36 mol%) verunreinigt. Ein Teil des Rohproduktes (82 mg) wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt, der Formylierung nach **AAV 3**, eingesetzt.⁵⁹



⁵⁸ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge Dimethyl-Binaphthalin **30**.

⁵⁹ Der andere Teil des Rohproduktes (86 mg) wurde versucht säulenchromatographisch aufzureinigen, jedoch konnte auch dadurch die dialylierte Dimethylbarbitursäure **41** nicht vollständig vom Amin **A-3₈** abgetrennt werden (15 mol%).

TH02-202: Aus Ac_2O (44.0 μL , 47.1 mg, 462 μmol , 3.0 Äq) und HCOOH (35.0 μL , 42.5 mg, 923 μmol , 6.0 Äq) wurde das gemischte Anhydrid durch Rühren für 4 h bei 50 °C erzeugt und tropfenweise zu einer Lösung des Amins **A-3₈** (82 mg, 154 μmol , Reinheit 84%, 1.0 Äq) in THF (2 mL) gegeben. Die resultierende Lösung wurde über Nacht (16 h) bei RT gerührt. Anschließend wurde vorsichtig ges. NaHCO_3 -Lösung (aq., 3 mL) unter CO_2 -Entwicklung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (aq., 10 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 90:10) lieferte das Formamid **3₈** in einer Ausbeute von 82% (60 mg, 126 μmol) über 2 Stufen als farblosen Feststoff nach Lyophilisation.



M ($\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{NO}$) = 475.59 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) = 0.46;

Rotamerengemisch 1:1 gemäß ^1H -NMR;

Rotamer 1: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.97-7.95 (m, 4H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, 16-H), 7.54-7.39 (m, 14H, Ar-H), 7.33-7.27 (m, 2H, Ar-H), 4.61 (d, $^2J_{1a,1b}$ = 13.3 Hz, 2H, 1- H_a), 3.92 (d, $^2J_{1b,1a}$ = 13.3 Hz, 2H, 1- H_b); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 159.9 (C-16), 140.3 (C_q), 140.2 (C_q), 136.7 (C_q), 132.9 (C_q), 130.82 (C_q), 130.2 (CH), 129.8 (C_q),

129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.73 (CH), 127.62 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 45.9 (C-1);

ausgewählte Signale Rotamer 2: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.40 (d, $^2J_{1a,1b}$ = 13.8 Hz, 2H, 1- H_a), 3.39 (d, $^2J_{1b,1a}$ = 13.8 Hz, 2H, 1- H_b); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 140.4 (C_q), 139.2 (C_q), 135.8 (C_q), 132.8 (C_q), 130.88 (C_q), 130.1 (C_q), 130.0 (CH), 128.3 (CH), 127.67 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 41.1 (C-1); **Smp.** = Zersetzung ab 155 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +116.8 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl_3); **HR-MS** (CI, $[\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{NO}]$) berechnet: 475.1936 u, gefunden: 475.1936 u.

(R)-4-(tert-Butyloxycarbonyl)-3,5-dihydro-4H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin (33)

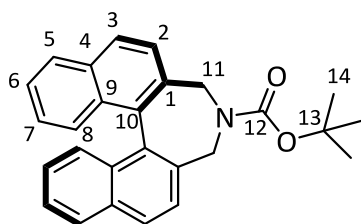
TH02-219: Das Azepinderivat **29** (350 mg, 1.19 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH_2Cl_2 (6 mL, 2 M) gelöst und Amberlyst 15[®] zugegeben. Unter vorsichtigem Rühren⁶⁰ wurde Boc_2O (303 μL , 284 mg, 1.30 mmol, 1.1 Äq)⁶¹ tropfenweise zugegeben, die Reaktionsmischung für 15 min bei RT gerührt, mit DMAP (29.0 mg, 237 μmol , 0.2 Äq)⁶² versetzt und für weitere 20 min gerührt. Nach Abfiltrieren und Nachspülen des Amberlyst mit CH_2Cl_2 wurde das Filtrat unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Das resultierende Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (12g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc

⁶⁰ Vorsichtiges Rühren ist notwendig, da der Amberlyst sonst durch die Rührmaus zerrieben wird.

⁶¹ Boc_2O wurde vorsichtig erwärmt und als Flüssigkeit zugetropft.

⁶² Durch die Zugabe von DMAP sollen überschüssige Menge an Boc_2O zerstört werden.

100:0 → 95:5). Nach Trocknen im HV wurde das Boc-Azepin **33** in 87%iger Ausbeute (406 mg, 1.03 mmol) als farbloser Schaum erhalten.⁶³



M (C₂₇H₂₅NO₂) = 395.50 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.58, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.95 ("Ψ-t", ³J = ³J = 8.2 Hz, 4H, Ar-H), 7.63-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.43 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (ddd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, Ar-H), 5.02-4.84 (m,

2H, 11-H_a), 3.67 (br s, 2H, 11-H_b), 1.51 (s, 9H, 14-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 154.4 (C-12), 134.8 (C_q), 133.2 (2x C_q), 131.4 (C_q), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 79.9 (C-13), 48.1 (C-11),⁶⁴ 28.5 (C-14).

4-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-(3*R*,11*cR*)-3-methyl-3,5-dihydro-4*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin (*R,R*)-**34**^[112]

TH02-231: Das Boc-geschützte Azepin-Derivat **33** (607 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äq) wurde bei −78 °C in absolutem THF (60 mL, 25 Mm) gelöst, eine Lösung von *s*BuLi (5.48 mL, 7.67 mmol, 1.4 M in Cyclohexan, 5.0 Äq) langsam über 10 min zugegeben⁶⁵ mittels Spritze und die Reaktionsmischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde MeI (480 µL, 1.09 g, 7.67 mmol, 5.0 Äq) langsam zugegeben und für 1 h weiter bei −78 °C gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle nach 60 min vollständigen Umsatz bestätigte wurde vorsichtig MeOH (30 mL) zugegeben, das Kältebad entfernt und weiteren 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ (30 mL) und H₂O (30 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer zeigte die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes ein Verhältnis vom gewünschten *R*- zu dem *S*-Diastereomer von 41:59 (NMR-Verhältnis Literatur: 40:60).^[111] Das Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert⁶⁶ und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, PE:EtOAc 95:5). Das (*S*)-methylierte Azepin (*S,R*)-**34** konnte in 46%iger Ausbeute (288 mg, 703 µmol, *dr* ≥ 98:2) und das erwünschte (*R*)-methylierte Azepin (*R,R*)-**34** in 33%iger Ausbeute (226 mg, 502 µmol, *dr* = 90:10) als farblose Feststoffe isoliert werden.

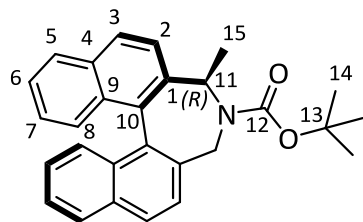
⁶³ Durch die Verunreinigungen im Edukt konnten hier keine besseren Ausbeuten als 87% erzielt werden.

⁶⁴ Verschiebung aus den 2D-NMR-Spektren abgelesen, da im ¹H-Spektrum nicht deutlich erkennbar.

⁶⁵ Zugabe erfolgte entlang der Kolbenwand um die Lösung vorzukühlen.

⁶⁶ Das Rohprodukt ließ sich in der Eluentenmischung nicht lösen.

(3*R*,11*cR*)-4-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3-methyl-3,5-dihydro-4*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin
(*R,R*)-**34**

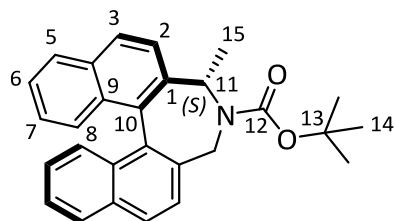


M (C₂₈H₂₇NO₂) = 409.53 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 80:20) = 0.37, Rotamerenmischung 53:47 gemäß ¹H-NMR:

Hauptrotamer: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.97-7.92 (m, 4H, Ar-H), 7.48-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.41 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.22 (m, 3H, Ar-H), 5.20-

5.17 (m, 2H, Ar-H), 3.74 (d, ²J_{16a,16b} 13.3 Hz, 2H, 16-H), 1.52 (s, 9H, 14-H), 0.69 (d, ³J_{15,11} = 6.8 Hz), **ausgewählte Signale Nebenrotamer:** 5.37 (q, ³J_{11,15} = 6.4 Hz, 1H, 11-H), 4.98 (d, ²J_{16a,16b} = 13.6 Hz, 1H, 16-H), 3.84 (d, ²J_{16a,16b} 13.6 Hz, 2H, 16-H), ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)⁶⁷

(3*S*,11*cR*)-4-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3-methyl-3,5-dihydro-4*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin
(*S,R*)-**34**



M (C₂₈H₂₇NO₂) = 409.53 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 8:2) = 0.43, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.00 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.94-7.91 (m, 3H, Ar-H), 7.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.48-7.42 (m, 3H, Ar-H), 7.30-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.20 (ddd, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 4.85 (d, ²J_{16a,16b} 13.8 Hz, 2H, 16-H), 4.85 (d, ²J_{16a,16b}

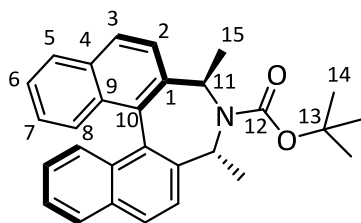
13.8 Hz, 2H, 16-H), 4.27 (q, ³J_{11,15} = 6.6 Hz, 1H, 11-H), 3.67 (d, ²J_{16a,16b} 13.8 Hz, 2H, 16-H), 1.95 (d, ³J_{15,11} = 6.8 Hz, 3H, 15-H), 1.48 (s, 9H, 14-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 156.6 (C-12), 137.4 (C_q), 135.6 (C_q), 134.8 (C_q), 133.5 (C_q), 133.1 (C_q), 132.9 (C_q), 131.9 (C_q), 131.4 (C_q), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.62 (CH), 127.58 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.80 (CH), 125.76 (CH), 125.6 (CH), 123.7 (CH), 80.1 (C-13), 52.9 (C-11), 50.5 (C-16), 28.5 (C-14), 18.4 (C-15).

(3*R*,5*R*,11*cR*)-4-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3,5-dimethyl-3,5-dihydro-4*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin (*R,R,R*)-**34**^[112]

TH02-233: Das einfach (*R*)-methylierte Azepinderivat (*R,R*)-**34** (195 mg, 433 μmol, *dr* = 90:10) wurde in absolutem THF (23 mL, 0.02 M) gelöst und auf –20 °C gekühlt (Kochsalz-Eisbad). Anschließend wurde eine Lösung von *s*BuLi (3.10 mL, 4.33 mmol, 1.4 M in Cyclohexan, 10.0 Äq) über 5 min entlang der Kolbenwand mit einer Spritze zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt wurde, wurde MeI (271 μL, 615 mg, 4.33 mmol, 10.0 Äq) tropfenweise zugegeben und 1.5 h bei –20 °C gerührt. Anschließend wurde vorsichtig mit MeOH (5 mL) versetzt, das Kältebad entfernt und bei RT 10 min gerührt. Dann wurde Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂/H₂O (20 mL/20 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x

⁶⁷ Aufgrund der Verunreinigung durch das Diastereomer (*S,R*)-**34** und die Rotamerenmischung konnten die Signale im ¹³C-NMR nicht eindeutig zugeordnet werden, da keine scharfen Signale zu sehen waren.

10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , PE:EtOAc 98:2 \rightarrow 95:5 \rightarrow 80:20). Das (*R,R,R*)-Dimethylazepin (*R,R,R*)-**34** wurde in 63%iger Ausbeute (115 mg, 272 μmol) als farbloser Feststoff isoliert.



M ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2$) = 423.56 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 8:2) = 0.36, Rotamerengemisch 1:1,

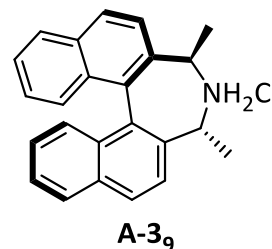
Rotamer 1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.95-7.91 (m, 4H, Ar-H), 7.57 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (ddd, $^3J =$

8.3 Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Ar-H), 5.55 (q, $^3J_{11,15} = 7.0$ Hz, 2H, 11-H), 1.53 (s, 9H, 14-H), 0.73 (d, $^3J_{15,11} = 7.0$ Hz, 15-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 153.8 (C-12), 137.6 (C_q), 134.5 (C_q), 133.0 (C_q), 132.6 (C_q), 129.02 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 79.7 (C-13), 55.9 (C-11), 28.6 (C-14), 19.1 (C-15);

ausgewählte Signale Rotamer 2: 7.49 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 5.33 (q, $^3J_{11,15} = 7.1$ Hz, 2H, 11-H), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 137.9 (C_q), 134.2 (C_q), 132.4 (C_q), 128.99 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 57.0 (C-11), 19.5 (C-15).

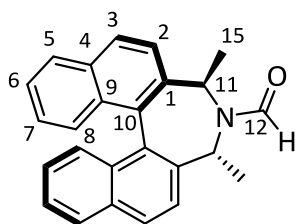
(*3R,5R,11cR*)-4-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3,5-dimethyl-3,5-dihydro-4*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepinformamid (**3₉**)

TH02-235: Das Boc-geschützte Azepinderivat (*R,R,R*)-**34** (90 mg, 212 μmol , 1.0 Äq) wurde bei 10 °C in Dioxan (1 mL, 0.2 M) gelöst und anschließend mit 4 M HCl-Lösung in Dioxan (531 μL , 2.13 mmol, 10.0 Äq) versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mehrfach in CHCl_3 gelöst und eingeeengt um verbliebene HCl zu entfernen. Die $^1\text{H-NMR}$ Analyse des Rohproduktes zeigte deutlich das Hydrochloridsalz des Amins **A-3₉** als Hauptprodukt, wobei noch 28 mol% des Boc-geschützten Startmaterials (*R,R,R*)-**34** vorhanden waren. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im Folgeschritt nach **AAV 3** formyliert.



TH02-236: Das gemischte Anhydrid wurde aus Ac_2O (59.8 μL , 64.7 mg, 634 μmol , 3.0 Äq) und HCOOH (48.6 μL , 58.3 mg, 1.23 mmol, 6.0 Äq) unter Rühren für 3 h bei 55 °C erzeugt und anschließend bei 0 °C zu einer Suspension des Salzes **A-3₉** in THF (1 mL, 0.2 M) gegeben. Anschließend wurde tropfenweise mit NEt_3 (29.4 μL , 21.4 mg, 211 μmol , 1.0 Äq) versetzt und die entstandene Lösung für 4 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt erneut in CHCl_3 gelöst und eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , Et_2O :*n*Pen :1:1 ((*R,R,R*)-**34**) \rightarrow 80:20) lieferte das gewünschte Formamid **3₉** in einer Ausbeute von 62% (46 mg, 131 μmol) als farblos-

sen Feststoff nach Lyophilisation, während 38% (34 mg, 80 μ mol) des Boc-geschützten Startmaterials (*R,R,R*)-**34039** reisoliert werden konnten.



M ($C_{25}H_{21}NO$) = 351.45 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , $Et_2O:nPen$ 8:2) = 0.12,

Rotamerenmischung 1:1:

Rotamer 1: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 8.24 (s, 1H, 12-H), 7.98-7.92 (m, 4H, 3-H, 5-H), 7.56 (dd, $^3J_{2,3}$ = 8.3 Hz, 2H, 2-H), 7.49-7.45 (m, 2H, 6-H), 7.35 (dd, $^3J_{8,7}$ = 8.5 Hz, 2H, 8-H), 7.28-7.21 (m, 2H, 7-H),

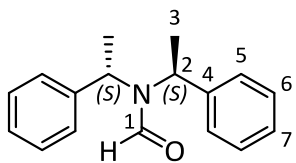
5.64 (q, $^3J_{11,15}$ = 6.9 Hz, 2H, 11-H), 0.86 (d, $^3J_{15,11}$ = 7.3 Hz, 15-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 161.4 (C-12), 135.8 (C-1), 134.2 (C-10), 133.16 (C-4), 132.6 (C-9), 129.4 (C-3), 127.4 (C-2), 128.15 (C-5), 127.2 (C-8), 126.3 (C-7), 126.0 (C-6), 53.9 (C-11), 18.9 (C-15);

ausgewählte Signale Rotamer 2: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7.48 (dd, $^3J_{2,3}$ = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 7.30 (dd, $^3J_{8,7}$ = 8.5 Hz, 2H, 8-H), 4.91 (q, $^3J_{11,15}$ = 7.2 Hz, 2H, 11-H), 0.80 (d, $^3J_{15,11}$ = 7.0 Hz, 15-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 136.9 (C-1), 134.5 (C-10), 133.19 (C-4), 132.5 (C-9), 129.3 (C-3), 128.4 (C-2), 128.18 (C-5), 127.1 (C-8), 126.1 (C-7, C-6), 59.5 (C-11), 22.1 (C-15); $[\alpha]_D^{20}$ = 18.6 (c = 1.04 g/100 mL, $CHCl_3$); **HR-MS** (CI, $[C_{25}H_{21}NO]$) berechnet: 351.1623 u, gefunden: 351.1590 u.

6.3.1.5 Ψ - C_2 -symmetrische, acyclische Formamide

N,N-Bis((*S*)-1-phenylethyl)formamid (**3**₁₀)

TH02-232: Nach **AAV 3** wurde Ac_2O (711 μ L, 769 mg, 7.53 mmol, 1.58 Äq) mit $HCOOH$ (578 μ L, 693 mg, 15.1 mmol, 3.26 Äq) für 3 h bei 50 °C zum gemischten Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid umgesetzt und dieses über 3 min zu einer Lösung von (*S*)-Bis((*S*)-1-phenylethyl)amin (1.10 mL, 1.09 g, 4.77 mmol, 99%, 1.0 Äq) in THF (5 mL, 0.95 M) bei 0 °C getropft. Dann wurde die Reaktionsmischung für 20 min bei 0 °C und für 22 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Reaktionsmischung mit $CHCl_3$ (4 x 2 mL) mehrmals aufgenommen und eingengt um flüchtige Verunreinigungen zu entfernen. Das Rohprodukt wurde auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , $nPen:Et_2O$ 15:85). Das Formamid **3**₁₀ konnte nach Trocknung per Lyophilisation in quantitativer Ausbeute (1.20 g, 4.77 mmol) als farbloser Feststoff isoliert werden.



M ($C_{17}H_{19}NO$) = 253.35 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , $nPen:Et_2O$ 15:85) = 0.30;

Rotamerenmischung 1:1:

Rotamer 1: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 8.33 (s, 1H, 1-H), 7.27-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.16-7.12 (m, 4H, Ar-H), 6.81-6.79 (m, 2H, 7-H), 5.70

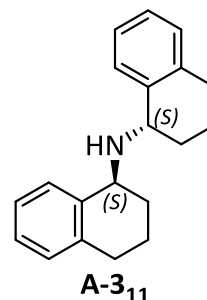
(q, $^3J_{2,3}$ = 7.2 Hz, 2H, 2-H), 1.68 (d, $^3J_{3,2}$ = 7.0 Hz, 6H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 162.5 (C-1), 139.8 (C-4), 128.26 (C-6), 128.1 (C-5), 127.4 (C-7), 50.7 (C-2), 17.0 (C-3).

ausgewählte Signale Rotamer 2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.49 (q, $^3J_{2,3} = 7.1$ Hz, 2H, 2-H), 1.70 (d, $^3J_{3,2} = 7.3$ Hz, 6H, 3-H) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 141.0 (C-4), 128.29 (C-6), 127.6 (C-7), 126.7 (C-5), 52.9 (C-2), 22.4 (C-3).

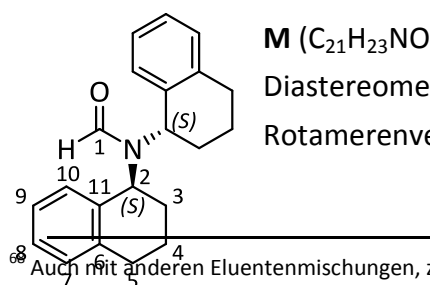
Smp. = 79–80°C; **Lit-Smp.** = 80.2–81.8°C; $[\alpha]_D^{20} = -214.8$ ($c = 1.01$ g/100 mL, CHCl_3); **Lit- $[\alpha]_D^{20}$** = -214.1 ($c = 1.02$ g/100 mL, CHCl_3); 150 ; **HR-MS** (Cl, $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$) berechnet: 254.1539 u, gefunden: 254.1538 u.

***N,N*-Bis((*S*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)formamid (**3**₁₁)**^[118]

TH02-262: Das enantiomerenreine Amin (*S*)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-amin (717 μL , 736 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq) wurde mit 3,4-Dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (672 μL , 738 mg, 5.05 mmol, 1.01 Äq) vorgelegt und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (4.40 mL, 4.26 g, 15.0 mmol, 3.0 Äq) vorsichtig zugetropft. Da die Reaktionsmischung nach 15 min Rühren bei RT erstarrte, wurde mit EtOH (5 mL) verdünnt und die Reaktionsmischung dann weitere 5 min gerührt. Nach Zugabe von Pd/C (53.2 mg, 50 μmol , 1 mol%, Beladung 10 Gew%) wurde die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Ballons unter 1 atm H_2 für 22 h gerührt. Dann wurde mit 1 N NaOH-Lösung (aq., 5 mL) verdünnt und die Reaktionssuspension nach 15 min Rühren über Celite abfiltriert und dieses mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL), die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes (1.39 g, braunes Öl) zeigte ein Verhältnis der beiden Diastereomere (*S,S*:*S,R*) von 70:30. Die Rohmischung des Amins **A-3**₁₁ wurde im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung nach **AAV 3** formyliert.



TH02-263: Ac_2O (708 μL , 766 mg, 7.50 mmol, 1.0 Äq) und HCOOH (575 μL , 690 mg, 15.0 mmol) wurden unter Rühren für 3 h bei 55 °C zum gemischten Anhydrid umgesetzt und anschließend zu einer Lösung vom Amin **A-3**₁₁ in THF (5 mL, 1 M) getropft. Nachdem die Mischung für 16 h bei RT gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mehrmals in CHCl_3 gelöst und wieder eingeeengt um flüchtige Rückstände zu entfernen. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , Tol:EtOAc 98:2). Das formylierte Amin **3**₁₁ wurde als bräunliches Harz in einer Ausbeute von 89% (1.36 g, 4.47 mmol) über 2 Stufen als Diastereomerenmischung laut $^1\text{H-NMR}$ (dr (*S,S*:*S,R*) = 68:32) isoliert. Die Trennung der Diastereomere war säulenchromatographisch nicht möglich.⁶⁸

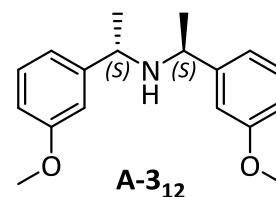


M ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$) = 305.42 g/mol; **R_f**-Wert (SiO_2 , Tol:EtOAc 98:2) = 0.15;
Diastereomerenverhältnis 68:32 gemäß $^1\text{H-NMR}$,
Rotamerenverhältnis 1:1 gemäß $^1\text{H-NMR}$,

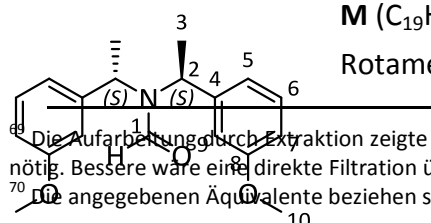
Signale der Mischung: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.25/8.20 (s, 1H, 1-H), 7.32-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.13 (m, 4H, Ar-H), 7.11-7.07 (m, 2H, Ar-H), 5.73-5.65/4.53-4.50 (m, 2H, 2-H)/4.46-4.42 (m, 2H, 2-H), 2.91-2.68 (m, 4-H, 5-H), 2.22-1.88 (m, 6H, CH_2), 1.88-1.1.53 (m, 2H, CH_2), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 164.6-/164.1 (C-1), 138.5/138.20/138.15/137.6/136.9/135.7/135.3/134.9 (C-6,C-11), 129.3/129.2-/129.1/128.5/128.13/128.07/127.44/127.38/127.3/126.93/126.92/126.29/126.25/125.9/125.7 (C-Ar), 52.4/55.2/55.1/51.5 (C-2); 29.7-/29.5/29.1/29.0 (C-3), 32.5/31.7/29.1/28.4/22.2/22.1-/21.7/20.0 (C4,C-5); **HR-MS** (Cl, $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}]^+$) berechnet: 306.1852 u, gefunden: 306.1893 u.

***N,N*-Bis((*S*)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)formamid (**3**₁₂)**^[118]

TH02-267-1: Das Amin (*S*)-1-(3-Methoxyphenyl)ethyl-1-amin (749 mg, 4.95 mmol, 1.0 Äq) und das Keton 3-Methoxyacetophenon (683 μL , 751 mg, 5.00 mmol, 1.01 Äq) wurden ohne Lösungsmittel vorgelegt und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.47 mL, 1.42 g, 5.00 mmol, 1.01 Äq) bei RT zugetropft. Nach 20 min Rühren wurde Pd/C (26.0 mg, 25 μmol , 0.5 mol%, Beladung 10 Gew%) zugegeben und die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Ballons unter 1 atm H_2 gesetzt und für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 1 N NaOH-Lösung (aq., 10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (20 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und über Celite abfiltriert. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes (1.85 g, gelbliches Öl) ergab einen Umsatz von $\geq 98\%$ und ein Diastereomerenverhältnis des sekundären Amins **A-3**₁₂ (*S,S,S,R*) von 90:10. Der nächste Schritt, die Formylierung nach **AAV 3**, wurde ohne weitere Aufreinigung durchgeführt.⁶⁹



TH02-267-2:⁷⁰ Das gemischte Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid wurde aus Ac_2O (701 μL , 758 mg, 7.43 mmol, 1.5 Äq) und HCOOH (570 μL , 684 mg, 14.9 mmol, 3.0 Äq) durch Rühren über 2 h bei 55 °C erzeugt und nach Kühlen auf 0 °C zu einer eiskalten Lösung des Amins **A-3**₁₂ in THF (10 mL, 0.5 M) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 5 min bei 0 °C und 16 h bei RT gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mehrfach in CHCl_3 gelöst und eingeeengt, um flüchtige Verunreinigungen zu entfernen. Die erste säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , PE:EtOAc 60:40) lieferte das Formamid **3**₁₂ in quantitativer Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis *dr* von 91:9 (*S,S,S,R*). Nach der zweiten säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO_2 , PE:EtOAc 70:30) wurde das Formamids **3**₁₂ als bräunliches Harz mit einer Ausbeute von 68% (1.05 g, 3.35 mmol) und einem *dr* von 96:4 (*S,S,S,R*) isoliert.



M ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$) = 313.40 g/mol; R_F -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 7:3) = 0.15;

Rotamerenmischung 1:1:

⁶⁹ Die Aufarbeitung durch Extraktion zeigte sehr schlechte Phasentrennung und eine spätere Filtration über Celite war trotzdem nötig. Bessere wäre eine direkte Filtration über Celite und anschließende Extraktion der wässrigen Phase.

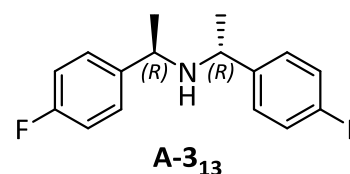
⁷⁰ Die angegebenen Äquivalente beziehen sich auf die ursprünglich eingesetzte Menge an Amin.

Rotamer 1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.30 (s, 1H, 1-H), 7.21 (t, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz, 2H, 5-H), 6.94 (d, $^3J_{7,6} = 7.8$ Hz, 2H, 7-H), 6.82-6.78 (m, 4H, 6-H, 9-H), 4.46 (q, $^3J_{2,3} = 7.1$ Hz, 2H, 2-H), 3.60 (s, 6H, 10-H), 1.70 (d, $^3J_{3,2} = 7.1$ Hz, 6H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 162.6 (C-1), 159.6 (C-8), 141.6 (C-4), 129.25 (C-5), 120.2 (C-7), 113.9 (C-9), 113.39 (C-6), 55.05 (C-10), 52.6 (C-2), 22.5 (C-3);

ausgewählte Signale Rotamer 2: 8.50 (s, 1H, 1-H), 7.10 (t, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz, 2H, 5-H), 6.70 (d, $^3J_{6,5} = 8.0$ Hz, 2H, 6-H), 6.56 (dd, $^3J_{7,6} = 7.7$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 2H, 7-H), 6.25 (t, $^4J = 1.8$ Hz, 2H, 9-H), 5.73 (q, $^3J_{2,3} = 7.1$ Hz, 2H, 2-H), 3.71 (s, 6H, 10-H), 1.66 (d, $^3J_{3,2} = 7.2$ Hz, 6H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 159.5 (C-8), 142.8 (C-4), 129.31 (C-5), 118.7 (C-7), 113.36 (C-6), 112.3 (C-9), 55.12 (C-10), 50.5 (C-2), 17.1 (C-3), $[\alpha]_D^{20} = -153.9$ (c = 1.01 g/100 mL, CHCl_3); **HR-MS** (Cl, $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}]^+$) berechnet: 314.1751 u, gefunden: 314.1767 u.

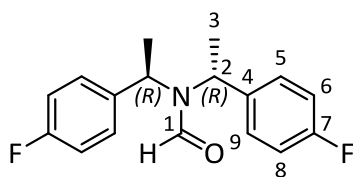
***N,N*-Bis((*R*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl)formamid (**3**₁₃)**

TH025-269-1: (*R*)-1-(4-Fluorophenyl)Ethyl-1-Amin (139 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) und 4-Fluor-Acetophenon (140 mg, 1.01 mmol, 1.01 Äq) wurden lösungsmittelfrei bei RT vorgelegt und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (296 μL , 287 mg, 1.01 mmol, 1.01 Äq) zugegeben.



Dann wurde die Reaktionsmischung nach 20 min mit Pd/C (10.6 mg, 10.0 μmol , 1 mol%, Beladung 10 Gew%) versetzt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 N NaOH (aq., 10 mL) hydrolysiert und die Reaktionsmischung mit EtOAc (20 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl (aq., 20 mL) gewaschen und über Celite filtriert. Die Analyse des $^1\text{H-NMR}$, nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer, zeigte das gewünschte Amin **A-3**₁₃ als Hauptprodukt und -diastereomer. Das Rohprodukt wurde in der Folgereaktion nach **AAV 3** ohne weitere Aufreinigung verwendet.⁶⁹

TH02-269-2: Ac_2O (142 μL , 153 mg, 1.5 Äq) und HCOOH (115 μL , 138 mg, 3.0 Äq) wurden für 2 h bei 55 °C zur Reaktion gebracht und das entstandene gemischte Anhydrid nach Abkühlen bei 0 °C zu einer Lösung desamins **A-3**₁₃ in THF (2 mL, 0.5 M) getropft. Dann wurde für 15 min bei 0 °C und 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die flüchtige unter mehrfachem einengen mit CHCl_3 entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 → 70:30) lieferte das gewünschte Formamid **3**₁₃ in einer Ausbeute von 71% (205 mg, 709 μmol , *dr* (*R,R*:*R,S*) ≥98:2) als farbloser Feststoff nach Lyophilisation.



M ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$) = 289.33 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 7:3) = 0.13; **Rotamerenmischung** 1:1,

Rotamer 1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.33 (s, 1H, 1-H), 7.20-7.17 (m, 4H, 5-H), 6.96-6.90 (m, 4H, 6-H), 5.59 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, 2-H), 1.69 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 6H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 162.3 (C-1), 162.2

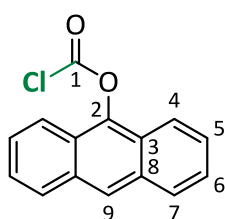
(d, $^1J_{7,F} = 246.5$ Hz, C-7), 135.8 (d, $^4J_{4,F} = 2.9$ Hz, C-4), 129.8 (d, $^3J_{5,F} = 8.1$ Hz, C-5), 115.1 (d, $^2J_{6,F} = 19.8$ Hz, C-6), 50.1 (C-2), 17.3 (C-3);

ausgewählte Signale Rotamer 2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.89-6.83 (m, 4H, 6-H), 6.81-6.78 (m, 4H, 5-H), 4.47 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, 2-H), 1.66 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 6H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 162.0 (d, $^1J_{7,F} = 247.2$ Hz, C-7), 136.8 (d, $^4J_{4,F} = 2.9$ Hz, C-4), 128.4 (d, $^3J_{5,F} = 8.8$ Hz, C-5), 115.3 (d, $^2J_{6,F} = 19.8$ Hz, C-6), 52.6 (C-2), 22.4 (C-3); $[\alpha]_D^{20} = +172.3$ (c = 1.01 g/100 mL, CHCl_3); **HR-MS** (CI, $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}]^+$) berechnet: 290.1351 u, gefunden: 290.1353 u. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[119]

6.3.2 Synthese eines Chloroformiats

9-Anthracenylchloroformiat (**39**)^[83]

TH02-268: Bei -78°C wurde Triphosgen (593 mg, 2.00 mmol, 0.4 Äq) unter N_2 -Atmosphäre in absolutem THF (5 mL) gelöst, dann zuerst eine Lösung von Anthron (981 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq) in absolutem THF (5 mL) über 5 min und anschließend eine Lösung von NMM (660 μL , 607 mg, 6.00 mmol, 1.2 Äq) in absolutem THF (5 mL) über 60 min langsam mittels Tropftrichter zuge-
tropft. Die Reaktionskontrolle nach Mikroaufarbeitung erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ und zeigte zu diesem Zeitpunkt nur verbliebenes Startmaterial.⁷¹ Anschließend wurde die Reaktionsmischung noch 1 h bei -78°C gerührt und im Kältebad über Nacht auf RT gebracht, so dass die Reaktionsmischung langsam RT erreichte. Dann wurde vorsichtig tropfenweise mit EtOAc (15 mL) über 10 min verdünnt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit kaltem EtOAc (2 x 5 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel der gesammelten Filtrate wurde unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im HV getrocknet. 9-Anthracenylchloroformiat **39** wurde als gelber Feststoff in 96% Ausbeute (1.24 g, 4.82 mmol, Reinheit > 95% gemäß $^1\text{H-NMR}$) isoliert.



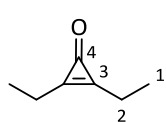
M ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClO}_2$) = 256.69 g/mol; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.42 (s, 1H, 9-H), 8.03-8.01 (m, 4H, 4-H, 7-H), 7.60-7.56 (m, 2H, 4-H/7-H), 7.52-7.48 (m, 2H, 4-H/7-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 142.6 (C-2)⁷², 131.6 (C-1, C-3), 128.5 (C-7), 127.3 (C-6), 126.3 (C-9), 125.9 (C-5), 123.0 (C-8), 120.4 (C-4).

⁷¹ Zur Umsatzbestimmung wurden kleine Mengen (ca. 100 μL) der Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingeeengt und in CDCl_3 (ca. 0.5 mL) gelöst.

⁷² Verschiebung aus den 2D-NMR-Spektren abgelesen, da im ^1H -Spektrum nicht deutlich erkennbar.

6.3.3 Synthese von Diethylcyclopropenon (DECP)

TH05-082: Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3-Hexin (5.70 mL, 4.11 g, 50 mmol, 1.0 Äq) und Chloroform (6.45 mL, 9.55 g, 80 mmol, 1.6 Äq) in absolutem THF (50 mL, 1 M) vorgelegt, die entstandene Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{CO}_2/\text{Aceton}$) abgekühlt und anschließend *n*BuLi (40.6 mL, 65.0 mmol, 1.6 M-Lösung in Hexan, 1.3 Äq) langsam über 1 h zugetropft.⁷³ Dann wurde die Reaktion für weitere 4 h bei dieser Temperatur gerührt bis die Reaktionskontrolle per $^1\text{H-NMR}$ nach Mini-Workup⁷⁴ vollständigen Umsatz zeigte. Unter kräftigem Rühren wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorsichtig HCl (konz., 25 mL) über 30 min zugetropft⁷⁵ und die Reaktion anschließend mit CH_2Cl_2 (50 mL) verdünnt und für 15 min weiter gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt, zusätzliche 30 min gerührt und die Reaktionslösung mit 150 mL H_2O verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (600 mbar) und der Rückstand 5 min bei 50 mbar getrocknet. Das Rohprodukt (7.78 g, braunes Öl) wurde durch fraktionierende Destillation bei 10 mbar⁷⁶ aufgereinigt. In der Vorfraktion konnten bei einer Siedetemperatur von $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer Ölbadtemperatur von $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein gelbliches Öl (118 mg) gesammelt werden, welches laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Produkt mit sehr vielen Verunreinigungen enthält. Das Diethylcyclopropenon **42** konnte bei einer Ölbadtemperatur von $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einem Siedebereich von $122\text{--}135\text{ }^{\circ}\text{C}$ als leicht gelbliches Öl (4.63 g, 39.9 mmol, 80%, Reinheit 95%) isoliert werden.



M ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$) = 110.16 g/mol; **R_f**-Wert (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95:5) = 0.22;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.64 (qd, $^3J_{2,3} = 7.6\text{ Hz}$, 4H, 2-H), 1.30 (td, $^3J_{3,2} = 7.5\text{ Hz}$, 6H, 1-H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 161.3 (C-3), 159.7

(C-4), 19.7 (C-2), 11.0 (C-1); **Sdp.** (10 mbar) = $122\text{--}135\text{ }^{\circ}\text{C}$; **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 151 (2, $[\text{M}+\text{Allyl}]^+$), 139 (6, $[\text{M}+\text{Et}]^+$), 112 (8), 111 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 91 (<1), 82 (5, $[\text{M}-\text{CO}]^+$), 67 (5, $[\text{M}-\text{CO}-\text{Me}]^+$), 55 (2, $[\text{Butenyl}]^+$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[79]

⁷³ Tropftrichter seitlich am Dreihalskolben, damit die *n*BuLi-Lösung an der Kolbenwand vorgekühlt wurde bevor sie in die Lösung gelangte. Bereits nach wenigen Tropfen wird die Lösung immer dunkler und schließlich schwarz. Kontrolle der Innentemperatur über ein Thermometer zeigte bei dieser Zugabegeschwindigkeit nur sehr geringe Schwankungen.

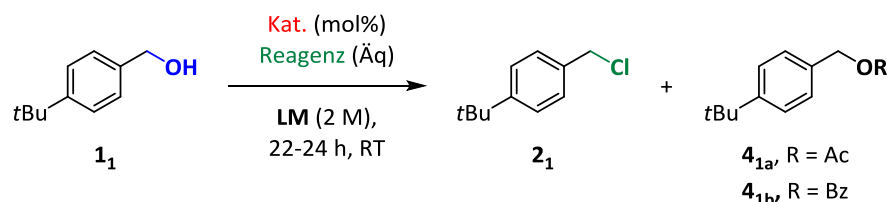
⁷⁴ Mini-Aufarbeitung zur Reaktionskontrolle: 100 μL Reaktionslösung mit 1 N HCl (aq.) und Et_2O verdünnen. Nach Schütteln organische Phase über Pipette mit MgSO_4 trocknen und Lösungsmittel im Vakuum entfernen. Rückstand in CDCl_3 lösen.

⁷⁵ Bei zu schneller Zugabe gefriert die Lösung.

⁷⁶ Der gewünschte Druck wurde mit Hilfe einer Vakuumpumpe und einem zusätzlichen Nadelventil zur besseren Regulierung des Vakuums realisiert. Dazu wurde eine Mikrodestillationsapparatur verwendet und die Fraktionen ohne Spinne gesammelt.

6.3.4 Synthese der Chloride^[1]

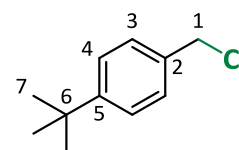
6.3.4.1 Synthese benzylicher und allylischer Chloride

4-*tert*-Butylbenzylchlorid (**2**₁)

Eintrag	Kat. (mol%)	mol%	Reagenz (Äq).	LM	Verhältnis ^c 2 ₁ / 4 ₁	A [%] 2 ₁
1	DPCP	5	Ph (1.2)	MTBE	≥ 98:2	90 ^a
2	"	"	"	Aceton	≥ 98:2	92 ^b
3	"	2.5	"	MTBE	95:5	88 ^b
4	DECP	2.5	"	"	≥ 98:2	94 ^b
5	"	1	"	"	≥ 98:2	97 ^a
6	"	"	"	"	≥ 98:2	90 ^b
7	"	0.5	"	"	95:5	86 ^a
8	/	/	Me (1.2)	"	≤ 2:98	0 ^a
9	DECP (10)	10	"	"	90:10	86 ^{b,d}
10	"	"	"	Aceton	90:10	89 ^a
11	"	"	TCT (0.4)	Dioxan	/	82 ^a
12	"	"	"	MTBE	/	76 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2**₁/**4**₁ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. 5 h Reaktionszeit

Eintrag 1, TH05-003a: Nach **AAV 2** wurde 4-*tert*-Butylbenzylalkohol (354 µL, 328 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DPCP (20.6 mg, 100 µmol, 5 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (279 µL, 337 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) für 22 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (406 mg, 111%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1**₁ mit dem Chlorid **2**₁ als Hauptprodukt und einem Chlorid/Ester-Verhältnis **4**_{1b} von ≥98:2. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.9 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:Et₂O 99:1) wurde das Chlorid **2**₁ als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 90% (328 mg, 1.80 mmol) erhalten.



Eintrag 2, TH05-020: Gemäß **AAV 1** wurden 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) mit DPCP (5.2 mg, 25.0 µmol, 5 mol%) in Aceton (250 µL, 2 M) gelöst und mit BzCl (69.6 µL, 84.0 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) 22 h bei RT umgesetzt. Per ¹H-NMR mit internem Standard (47.2 mg Naphthalin) wurde ein Umsatz von 95% bestimmt, wobei das Chlorid **2**₁ zu 92% und der Ester **4**_{1b} mit 2% Ausbeute (**2**₁/**4**_{1b} 98:2) beobachtet wurden.

Eintrag 3, TH05-301: In Analogie zu Eintrag 1 wurde 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) mit DPCP (2.6 mg, 12.5 µmol, 2.5 mol%) in MTBE (250 µL, 2 M) vorgelegt und anschließend mit BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums mit internem Standard (67.5 mg Naphthalin) zeigte bei einem Umsatz von 92% ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **2**₁/**4**_{1b} von 95:5. Das Chlorid **2**₁ entstand also zu 88%, während der Ester zu 4% gebildet wurde.

Eintrag 4, TH05-159A: Nach **AAV 1** wurden 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) mit einer 0.05 M Stammlösung von DECP in MTBE (250 µL, 12.5 µmol, 2.5 mol%) versetzt,⁷⁷ in 250 µL MTBE gelöst ([**1**₁] = 2 M) und mit BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde im Anschluss für 21 h bei RT gerührt. Die Analyse mittels ¹H-NMR mit internem Standard (64.1 mg Naphthalin) zeigte das benzyliche Chlorid **2**₁ in 94%iger Ausbeute. Der Ester **4**_{1b}, als Nebenprodukt, konnte nur in Spuren ≤2% identifiziert werden (**2**₁/**4**_{1b} ≥98:2), während das Edukt vollständig abreagiert ist.

Eintrag 5, TH05-159B: In Analogie zu Eintrag 4 wurden 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) und eine 0.05 M Stammlösung von DECP in MTBE⁷⁷ (100 µL, 5.00 µmol, 1 mol%) mit 400 µL MTBE verdünnt ([**1**₁] = 2 M), BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) zugegeben und die resultierende Lösung für 21 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR mit internem Standard (84.7 mg Naphthalin) zeigte bei vollständigem Umsatz 85%. Chlorid **2**₁. Auch hier konnte der Ester **4**_{1b} nur in Spuren ≤2% beobachtet werden, was einem Verhältnis **2**₁/**4**_{1b} von ≥98:2 entspricht.

Eintrag 6, TH05-178: Nach **AAV 2** wurden 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (2.00 mmol, 1.0 Äq) und eine 0.04 M Stammlösung von DECP (500 µL, 20 µmol, 1 mol%) in MTBE⁷⁸ vorgelegt und mit MTBE (500 µL) verdünnt ([**1**₁] = 2 M). Nach Zugabe von BzCl (2.40 mmol, 1.2 Äq) wurde das Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (384 mg, 105%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz und ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2**₁/**4**_{1b} von ≥98:2. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.2 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:11, *n*Pen:Et₂O 99:1) wurde das Produkt **2**₁ als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 90% (328 mg, 1.80 mmol) isoliert.

Eintrag 7, TH05-293A: Gemäß **AAV 1** wurde 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) und eine 0.01 M Stammlösung von DECP in MTBE⁷⁹ (250 µL, 2.5 µmol, 0.5 mol%) vorgelegt und die Reaktionsmischung nach Zugabe von BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) für 24 h bei RT gerührt. Die ¹H-NMR Analyse mit internem Standard (40.0 mg Naphthalin) zeigte einen Umsatz von 91% und ein Verhältnis Chlorid/Ester **2**₁/**4**_{1b} von 95:5. Das Chlorid **2**₁ ist also zu 86% entstanden, während der Ester **4**_{1b} lediglich zu 4% als Nebenprodukt gebildet wurde.

Eintrag 8, TH05-269: Nach **AAV 1** wurde der Benzylalkohol **1**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) in MTBE (250 µL, 2 M) vorgelegt, mit AcCl (42.7 µL, 47.1 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (36.8 mg Naphthalin) zeigte quantitativen Umsatz zum Esters **4**_{1a}, also kein Chlorids **1**₁ gebildet wurde.

⁷⁷ 0.05 M Stammlösung DECP in MTBE: 55.1 mg DECP im Messkolben mit MTBE auf 10 mL aufgefüllt.

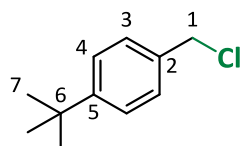
⁷⁸ 0.04 M Stammlösung DECP in MTBE: 44.1 mg DECP im Messkolben mit MTBE auf 10 mL aufgefüllt.

⁷⁹ 0.01 M Stammlösung DECP in MTBE: 11.0 mg DECP im Messkolben mit MTBE auf 10 mL aufgefüllt.

Eintrag 9, TH05-089: In Analogie zu Eintrag 6 wurden 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **1**₁ (2.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und mit AcCl (171 µL, 188 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt.⁸⁰ Nach 6 h Rühren bei RT konnte laut DC-Kontrolle vollständiger Umsatz vermutet werden und das ¹H-NMR des Rohproduktes (390 mg, 107%, gelbes Öl) bestätigte den vollständigen Umsatz des Startmaterials **1**₁ und es konnte ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **4**_{1a} von 90:10 festgestellt werden. Säulenchromatographische Aufreinigung (3.5 g SiO₂, Rohprodukt:SiO₂ 1:9, *n*Pen:Et₂O 99:1) lieferte das Chlorid **2**₁ als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 86% (314 mg, 1.72 mmol).

Eintrag 10, TH05-018: In Anlehnung an **AAV 1** wurde der Benzylalkohol **2**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) in Gegenwart von DECP (5.5 mg, 50.0 µmol, 10 mol%) und AcCl (42.8 µL, 47.1 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) in Aceton (250 µL, 2 M) für 22 h bei RT umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (58.2 mg Naphthalin) konnte bei vollständigem Umsatz das Chlorid **2**₁ mit 89% identifiziert werden, während 10% vom Ester **4**_{1a} entstanden sind und sich somit ein Verhältnis Chlorid zu Ester **2**₁/**4**_{1a} von 90:10 ergibt.

Eintrag 11+12, TH05-272A+B: In Anlehnung an **AAV 1** wurde 4-*tert*-Butylbenzylalkohol **2**₁ (500 µmol, 1.0 Äq) in Gegenwart von DECP (50.0 µmol, 10 mol%) und TCT (36.9 mg, 200 µmol, 0.4 Äq) in Dioxan (250 µL, 2 M) bzw. MTBE (250 µL, 2 M) umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (31.7 mg/46.5 mg Naphthalin) konnte bei vollständigem Umsatz das Chlorid **2**₁ mit 82% bzw. 76% als Hauptprodukt identifiziert werden, während noch andere Nebenprodukt in unterschiedlichen Mengen entstanden sind, die nicht näher bestimmt werden konnten.



M (C₁₁H₁₅Cl) = 182.69 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen:Et₂O 99:1) = 0.42;

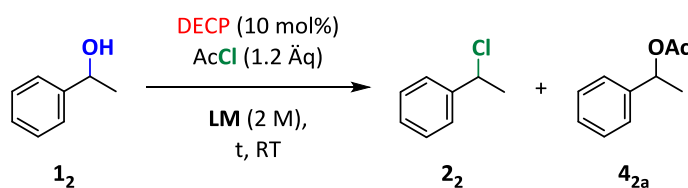
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.40-7.37 (m, 2H, 4-H), 7.33-7.31 (m, 2H, 3-H), 4.58 (s, 2H, 1-H), 1.32 (s, 9H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 151.5 (C-5), 134.5 (C-2), 128.3 (C-3), 125.7 (C-4), 46.1 (C-1), 34.6

(C-6), 31.3 (C-7). **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 184 (3, [M(³⁷Cl)]⁺), 182 (10, [M(³⁵Cl)]⁺), 169 (5, [M(³⁷Cl)-Me]⁺), 167 (15, [M(³⁵Cl)-Me]⁺), 147 (100, [M-Cl]⁺), 131, 119, 105 (<1), 91 (4, [Bn]⁺), 77 (1, [Ph]⁺), 57 (45, [tBu]⁺).

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[2]

⁸⁰ Bei der Zugabe von AcCl konnte eine deutliche Wärmeentwicklung beobachtet werden.

1-Phenylethylchlorid (**2**₂)

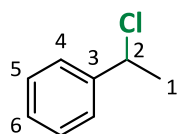


Eintrag	LM	t [h]	Verhältnis ^b 2 ₂ / 4 _{2a}	A [%] ^a 2 ₂
1	MTBE	6	88:12	74
2	EtOAc	19	83:17	74

a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2**₂/**4**_{2a} aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-101: Der racemische Alkohol **1**₂ (242 µL, 244 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) wurde nach **AAV 2** mit DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und bei RT mit AcCl (171 µL, 188 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde für 6 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (506 mg, 180%, gelbes Öl) zeigte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid **2**₂ zu Ester **4**_{2a} von 88:12. Säulenchromatographische Aufreinigung (4.0 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:Et₂O 99.5:0.5) lieferte das Chlorid **2**₂ als farbloses Öl (226 mg, 1.48 mmol, Reinheit 92%) mit einer Ausbeute von 74% unter Berücksichtigung von 8% *n*Pen gemäß ¹H-NMR-Spektrum.

Eintrag 2, TH05-009B: In Anlehnung an **AAV 2** wurde der benzyliche Alkohol **1**₂ (2.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (200 µmol, 10 mol%) in EtOAc (1 mL, 2 M) vorgelegt, AcCl (2.40 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und für 19 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (370 mg, 132%, gelbes Öl) zeigte einen Umsatz von ≥98% und ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **2**₂/**4**_{2a} von 83:17. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.7 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:Et₂O 99.5:0.5) konnte das flüchtige Produkt **2**₂ als farbloses Öl (207 mg) unter Berücksichtigung von 6% *n*Pen gemäß ¹H-NMR-Spektrum isoliert werden (69%, 1.38 mmol).



M (C₈H₉Cl) = 140.61 g/mol; **R_f-Wert** (SiO₂, *n*Pen:Et₂O 99.5:0.5) = 0.34;

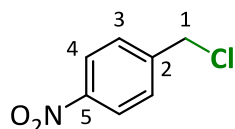
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.43-7.41 (m, 2H, 4-H), 7.37-7.33 (m, 2H, 5-H), 7.31-7.27 (m, 1H, 6-H), 5.09 (q, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 1.85 (d, ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 3H, 1-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 142.8 (C-3), 128.6 (C-5), 128.2 (C-6), 126.5 (C-4), 58.7 (C-2), 26.5 (C-1). **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 143 (1, [M(³⁷Cl)+H]⁺) 142 (1, [M(³⁷Cl)]⁺), 141 (3, [M(³⁵Cl)+H]⁺) 140 (3, [M(³⁵Cl)]⁺), 133 (8, [PhCHCH₂+Et]⁺), 125 (<1, [M(³⁵Cl)-Me]⁺), 105 (100, [M-Cl]⁺), 104 (2, [M-HCl]⁺), 103 (1, [PhCCH₂]⁺), 91 (2, [Bn]⁺), 79 (1, [PhH₂]⁺), 63 (<1), 51 (<1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

4-Nitrobenzylchlorid (**2**₃)

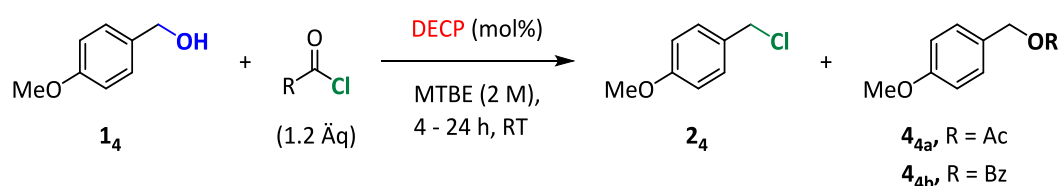
TH05-091: In Analogie zu **AAV 2** wurde der benzyliche Alkohol **1**₃ (306 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst, mit AcCl (171 µL, 188 mg,

1.2 Äq) versetzt und für 6 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung zeigte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes (357 mg, 104%, leicht gelblicher Feststoff) vollständiger Umsatz und ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2₃**/**4_{3a}** von 92:8. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.9 g SiO_2 , Rohprodukt/ SiO_2 1:10, *n*Pen/Toluol 60:40) konnte 4-Nitrobenzylchlorid **2₃** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 90% (310 mg, 1.81 mmol) isoliert werden.

 **M** ($\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_2$) = 171.58 g/mol, **R_F-Wert** (SiO_2 , *n*Pen:Toluol 6:4) = 0.62; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.24-8.22 (m, 2H, 4-H), 7.58-7.56 (m, 2H, 3-H), 4.65 (s, 2H, 1-H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 147.7 (C-5), 144.3 (C-2), 129.3 (C-3), 123.9 (C-4), 44.5 (C-1); **Smp.** = 72-74 °C, **Lit-Smp.** = 66-68 °C;^[3] **GC-MS** (EI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 214 (<1), 212 (1), 197 (<1), 195 (2), 174 (33, $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$), 173 (9, $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$), 172 (100, $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$), 155 (3, $[\text{M}(^{35}\text{Cl})-\text{O}]^+$), 136 (18, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$), 122 (<1), 105 (<1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

4-Methoxybenzylchlorid (**2₄**)

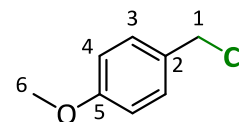


Eintrag	R ¹	DECP (mol%)	R	t [h]	Verhältnis ^c 2₄ / 4₄	A [%] 2₄
1	-OMe	10	Ph	6	≥ 98:2	86 ^a
2	"	"	Me	24	95:5	78 ^b
3	"	/	Ph	24	48:52	32 ^a
4	"	/	Me	24	40:60	40 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₄**/**4₄** aus $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-094: Gemäß **AAV 1** wurde der benzyliche Alkohol **1₄** (24.8 μL , 27.6 mg, 200 μL , 1.0 Äq) und DECP (2.2 mg, 20.0 μmol , 10 mol%) in MTBE (100 μL , 2 M) gelöst und mit BzCl (28.0 μL , 33.7 mg, 240 μmol , 1.2 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei RT gerührt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes mittels internem Standard (36.5 mg Naphthalin) zeigte bei vollständigem Umsatz eine Ausbeute des Chlorids **2₄** von 86%. Als Nebenprodukt wurde 6% des Ethers **4_{4g}** gebildet.

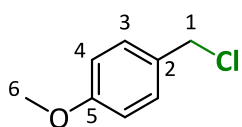
Eintrag 2, TH05-093neu: Nach **AAV 2** wurde 4-Methoxybenzylalkohol (249 μL , 276 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) zusammen mit DECP (22.0 mg, 200 μmol , 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt und mit AcCl (171 μL , 188 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung



wurde 6 h bei RT gerührt.⁸¹ Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (346 mg, 111%, gelbes Öl) nach Aufarbeitung zeigte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **2₄/4_{4a}** von 95:5 und Verhältnis von Chlorid zu Ether **2₄/4_{4g}** von 89:11. Nach säulen-chromatographischer Aufreinigung (3.7 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:11, *n*Pen/Et₂O 95:5) konnte 4-Methoxybenzylchlorid **2₄** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 78% (244 mg, 1.56 mmol) isoliert werden.⁸²

Eintrag 3, TH05-268B: Nach **AAV 1** wurde der Alkohol **1₄** (62.2 µL, 69.1 mg, 500 µL, 1.0 Äq) in MTBE (250 µL, 2 M) gelöst, mit BzCl (69.6 µL, 84.0 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels internem Standard (45. mg Naphthalin) und ¹H-NMR analysiert. Dabei konnte ein Umsatz von 77% beobachtet werden, wobei neben dem verbleibenden Alkohol von 23% noch 32% Chlorid **2₄**, 33% Ester **4_{4b}** und 5% Ether **4_{4g}** beobachtet wurden. Dies entspricht einem Verhältnis von Chlorid zu Ester **2₄/4_{4b}** von 48:52.

Eintrag 4, TH05-268A: 4-Methoxybenzylalkohol **1₄** (500 µL, 1.0 Äq) wurde nach **AAV 1** in MTBE (250 µL, 2 M) vorgelegt und mit AcCl (42.7 µL, 47.1 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) für 24 h bei RT umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels internem Standard (31.5 mg Naphthalin) und ¹H-NMR-Analyse untersucht. Dabei konnte bei vollständigem Umsatz eine Ausbeute von 4-Methoxybenzylchlorid **2₄** von 40% beobachtet werden, wobei der Esters **4_{4a}** mit 60% als Hauptprodukt entstanden ist (**2₄/4_{4a}** = 40:60).



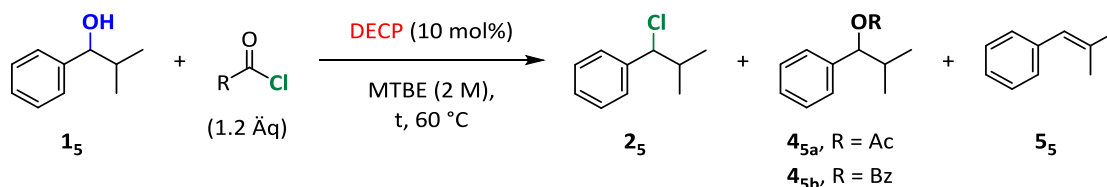
M (C₈H₉ClO) = 156.61 g/mol, **R_f-Wert** (SiO₂, *n*Pen:Et₂O 95:5) = 0.34;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.32-7.30 (m, 2H, 4-H), 6.89-6.87 (m, 2H, 3-H), 4.57 (s, 2H, 1-H); 3.81 (s, 3H, 6-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ

[ppm] = 159.7 (C-5), 130.0 (C-3/C-4), 129.7 (C-2), 114.1 (C-3/C-4), 55.3 (C-1), 46.3 (C-6); **GC-MS** (EI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 197, (<1, [M(³⁵Cl)+Allyl]⁺), 187 (1, [M(³⁷Cl)+Et]⁺), 185 (4, [M(³⁵Cl)+Et]⁺), 159 (8, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 157 (24, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 156 (9, [M(³⁵Cl)]⁺), 149 (5), 137 (3), 121 (100, [M-Cl]⁺), 109 (1), 91 (2, [Bn]⁺), 78 (1, [PhH]⁺).

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[2]

1-Chloro-2-methyl-1-phenylpropan (**2₅**)



Eintrag	R	t [h]	Verhältnis ^b 2₅/4_{5b}	Verhältnis ^b 2₅/5₅	A [%] ^a 2₅
1	Ph	6 h	97:3	96:4	88%

⁸¹ Bei der DC-Kontrolle zersetzt sich 4-Methoxybenzylchlorid bereits auf dem Kieselgel. Nach Reaktionsabbruch nach 6 h konnte im ¹H-NMR trotzdem vollständiger Umsatz beobachtet werden.

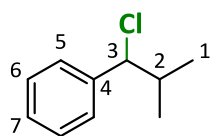
⁸² Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck und einer Wasserbadtemperatur von 30 °C entfernt, da zu hohe Temperaturen zur Zersetzung des Produktes führten.

2	Me	17 h	62:38	$\geq 98:2$	52%
---	----	------	-------	-------------	-----

a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis $2_5/4_{5b}$ aus $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes bestimmt.

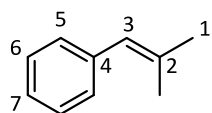
Eintrag 1, TH05-098: Gemäß **AAV 2** wurde der Alkohol **1₅** (300 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (22.0 mg, 200 μmol , 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst. Nach Zugabe von BzCl (279 μL , 337 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) wurde die Reaktionsmischung 6 h bei 60 °C gerührt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes (393 mg, 117%; gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz und Verhältnisse von Chlorid zu Ester $2_5/4_{5b}$ von 97:3 und von Chlorid zu Olefin $2_5/5_5$ von 96:4. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.9 g SiO_2 , Rohprodukt/ SiO_2 1:10, $n\text{Pen}/\text{Et}_2\text{O}$ 99.05:0.5) wurde das Chlorid **2₅**, unter Berücksichtigung des entstandenen Olefins **5₅** (4 mol%) und verbliebenem Pentan ($\leq 1\%$), in einer Ausbeute von 88% (310 mg, 1.76 mmol, Reinheit 96%) isoliert.

Eintrag 2, TH05-032: Nach **AAV 2** wurde 2-Methyl-1-Phenyl-1-Propanol **1₅** (300 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) zusammen mit DECP (22.0 mg, 200 μmol , 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt, AcCl (171 μL , 188 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und zunächst für 1 h bei RT gerührt. Nachdem per DC-Kontrolle kein Umsatz beobachtet werden konnte wurde die Lösung für 2 h bei 40 °C gerührt. Auch nach dieser Zeit konnte kein Umsatz beobachtet werden und so wurde die Mischung für weitere 17 h bei 60 °C gerührt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohmaterials (567 mg, 168%, farbloses Öl) zeigte einen Umsatz von 91% und ein Verhältnis Chlorid zu Ester $2_5/4_{5a}$ von 62:38. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5.9 g SiO_2 , Rohprodukt/ SiO_2 1:10, $n\text{Pen}:\text{Et}_2\text{O}$ 99.05:0.5) konnte das Chlorid **2₅** mit einer Ausbeute von 52% (185 mg, 1.04 mmol) isoliert werden (Reinheit 94%, Nebenprodukt: 2-Methyl-1-Phenylpropen **5₅** zu 2 mol% und verbleibendes Pentan 12 mol%).



M ($\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}$) = 168.66 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , $n\text{Pen}:\text{Et}_2\text{O}$ 99.5:0.5) = 0.36;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.34-7.25 (m, 5H, 5-H, 6-H, 7-H), 4.63 (d, $^3J_{3,2} = 7.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.30-2.18 (m, 1H, 2-H), 1.11 (d, $^3J_{2,3} = 6.6$ Hz, 3H, 1-H_a), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 1-H_b); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 141.0 (C-4), 128.3 (C-5/C-6), 127.9 (C-7), 127.4 (C-5/C-6), 70.8 (C-3), 36.6 (C-2), 20.1 (C-1), 19.6 (C-1); **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 170 (1, $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$), 169 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$), 168 (3, $[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$), 161 (3), 134 (12), 133 (100, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$), 125 (7, $[\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{Pr}]^+$), 119 (3), 107 (3), 105 (3), 93 (6), 91 (23, $[\text{Bn}]^+$), 55 (3, $[\text{Butenyl}]^+$).

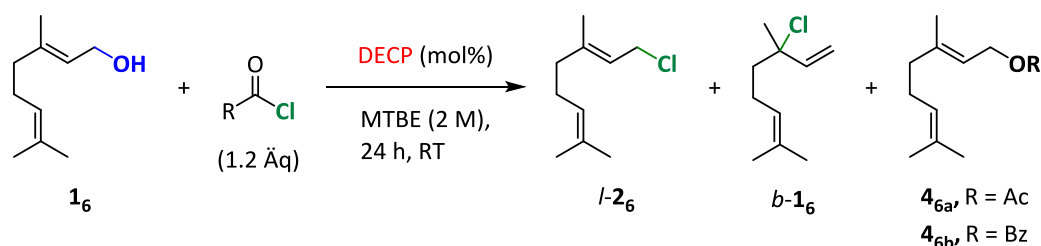
2-Methyl-1-phenylpropen (5₅) als Nebenprodukt in der Mischung mit **2₅** charakterisiert:



M ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}$) = 132.20 g/mol; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.27 (s, 1H, 3-H), 1.90/1.86 (d, $^4J_{1,3} = 1.3$ Hz, 6H, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 128.7, 128.0, 125.7, 125.1, 26.8, 19.3; **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 161 (10, $[\text{M}+\text{Et}]^+$), 149 (3), 133 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 132 (40, $[\text{M}]^+$), 119 (30), 117 (11, $[\text{M}-\text{Me}]^+$), 105 (15), 91 (30, $[\text{Bn}]^+$), 55 (2, $[\text{Butenyl}]^+$).

Die NMR-Daten beider Verbindungen stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

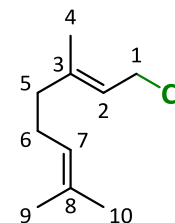
Geranylchlorid (*l*-2₆)



Eintrag	DECP (mol%)	R	Verhältnis ^c 2 ₆ /4 ₆	<i>l</i> / <i>b</i> -2 ₆ ^c	A [%] <i>l</i> -2 ₆
1	10	Ph	≥ 98:2	98:2	97% ^a
2	5	"	≥ 98:2	98:2	92% ^a
3	2	"	95:5	98:2	86% ^a
4	1	"	52:48	85:15	34% ^a
5	20	Me	94:6	≥ 98:2	84% ^a
6	10	"	93:7	≥ 98:2	88% ^a
7 ^c	4	Ph	97:3	≥ 98:2	79% ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach destillativer Aufreinigung c. Verhältnisse *l*/*b*-2₆ und 2₆/4₆ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. c. Ansatzgröße 200 mmol.

Eintrag 1, TH05-072B: Nach **AAV 1** wurde Geraniol (88 µL, 77 mg, 500 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (5.5 mg, 10 mol%) in MTBE (250 µL, 2 M) gelöst und mit BzCl (69.6 µL, 84.0 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials mit internem Standard (72.4 mg Naphthalin) konnte bei vollständigem Umsatz 97% Geranylchlorid *l*-2₆ und Spuren von Linalylchlorid *b*-2₆ (<1%) und dem entsprechenden Ester 4_{6b} (1%) beobachtet werden. Dies entspricht Verhältnissen von Chlorid zu Ester 2₆/4_{6b} und einem Isomerenverhältnis von *l*/*b*-2₆ von jeweils ≥98:2.



Eintrag 2, TH05-072B: In Analogie zu **AAV 1** wurde der Alkohol 1₆ (500 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (2.8 mg, 5 mol%) versetzt, anschließend in MTBE (250 µL, 2 M) gelöst und die entstandene Lösung nach Zugabe von BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse ¹H-NMR-Spektrums mit internem Standard (90.3 mg Naphthalin) zeigte vollständigen Umsatz und lieferte das lineare Chlorid *l*-2₆ in einer Ausbeute von 92%, während auch hier das verzweigte Produkt *b*-2₆ (<1%) und der Ester 4_{6b} (2%) nur in Spuren beobachtet werden konnten. Sowohl das Chlorid/Ester-Verhältnis 2₆/4_{6b} als auch das Isomerenverhältnis *l*/*b*-2₆ liegt bei ≥98:2.

Eintrag 3, TH05-203B: Geraniol (500 µmol, 1.0 Äq) wurde gemäß **AAV 1** mit einer Stammlösung von DECP in MTBE (250 µL, 10 µmol, 2 mol%)⁸³ versetzt und BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) zugegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Nach Analyse des ¹H-NMR-Spektrums mittels internem Standard (43.9 mg) konnte Geranylchlorid (*l*-2₆) mit 86% und ei-

⁸³ 0.04 M Stammlösung DECP in MTBE: 44.1 mg DECP im Messkolben mit MTBE auf 10 mL aufgefüllt.

nem Isomerenverhältnis $l/b\text{-}2_6$ von $\geq 98:2$ beobachtet werden. Das Spektrum zeigte außerdem bei einem Umsatz $\geq 98\%$ ein Verhältnis von Chlorid zu Ester $2_6/4_{6b}$ von 95:5.

Eintrag 4, TH05-203A: Nach **AAV 1** wurde der Alkohol 1_6 (500 μmol , 1.0 Äq) und eine Stammlösung von DECP in MTBE (125 μL , 5 μmol , 1 mol%)⁸³ mit 125 μL MTBE ($[1_6] = 2\text{ M}$) verdünnt, mit BzCl (600 μmol , 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse mittels $^1\text{H-NMR}$ mit internem Standard (36.2 mg Naphthalin) zeigte das Chlorids $l\text{-}2_6$ in 34%iger Ausbeute. Der Ester 4_{6b} entstand zu 31% ($2_6/4_{6b}$ 52:48) und das verzweigte Chlorid konnte zu 6% beobachtet werden ($l/b\text{-}2_6 = 85:15$) während das Edukt nur zu 80% umgesetzt worden ist.

Eintrag 5, TH05-076A: In Analogie zu **AAV 1** wurden Geraniol (500 μmol , 1.0 Äq) und DECP (11.0 mg, 20 mol%) in MTBE (250 μL , 2 M) gelöst und mit AcCl (42.8 μL , 47.1 mg, 600 μmol , 1.2 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und internem Standard (33.8 mg) konnte bei einem Umsatz von $\geq 98\%$, 84% des Chlorids $l\text{-}2_6$ erhalten werden. Außerdem konnten Spuren des verzweigten Chlorids $b\text{-}2_6$ (1%) und ein Chlorid/Ester-Verhältnis $2_6/4_{6a}$ von 94:6 erzielt werden.

Eintrag 6, TH05-304: In Analogie zu **AAV 1** wurde der Alkohol 1_6 (175 μL , 154 mg, 1 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (11.0 mg, 10 mol%) versetzt, anschließend in MTBE (500 μL , 2 M) gelöst und die entstandene Lösung nach Zugabe von BzCl (85 μL , 94 mg, 1200 μmol , 1.2 Äq) für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit internem Standard (65.8 mg Naphthalin) zeigte vollständigen Umsatz und lieferte das lineare Chlorid $l\text{-}2_6$ in einer Ausbeute von 88%, während hier das verzweigte Produkt $b\text{-}2_6$ (<1%) nur in Spuren beobachtet werden konnten, während vom entsprechenden Ester 4_{6a} 7% entstanden sind. Das Chlorid/Ester-Verhältnis $2_6/4_{6a}$ liegt bei 93:7 während das Isomerenverhältnis $l/b\text{-}2_6$ bei $\geq 98:2$ liegt.

Eintrag 9, TH05-222: In einem 500 mL Rundhalskolben wurden Geraniol (35.1 mL, 30.9 g, 200 mmol, 1.0 Äq) und DECP (881 mg, 8.00 mmol, 4 mol%) in MTBE (100 mL, 2 M) vorgelegt und BzCl (23.0 mL, 27.8 g, 198 mmol, 0.99 Äq) langsam über 70 min zugetropft. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ ⁸⁴ bis zum vollständigen Umsatz. Nach 22 h Rühren bei RT konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Umsatz von 98%, ein Isomerenverhältnis $l/b\text{-}2_6$ von 98:2 und ein Verhältnis von Chlorid zu Ester $2_6/4_{6b}$ von 97:3 bestimmt werden.

Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N NaOH (aq., 100 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch mit MTBE (50 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit 2 N NaOH (aq., 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die getrocknete organische Phase wurde mit MTBE (50 mL) vollständig in einen Kolben überführt und unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer eingengt (350 mbar) und der Rückstand für 5 min bei 200 mbar getrocknet.

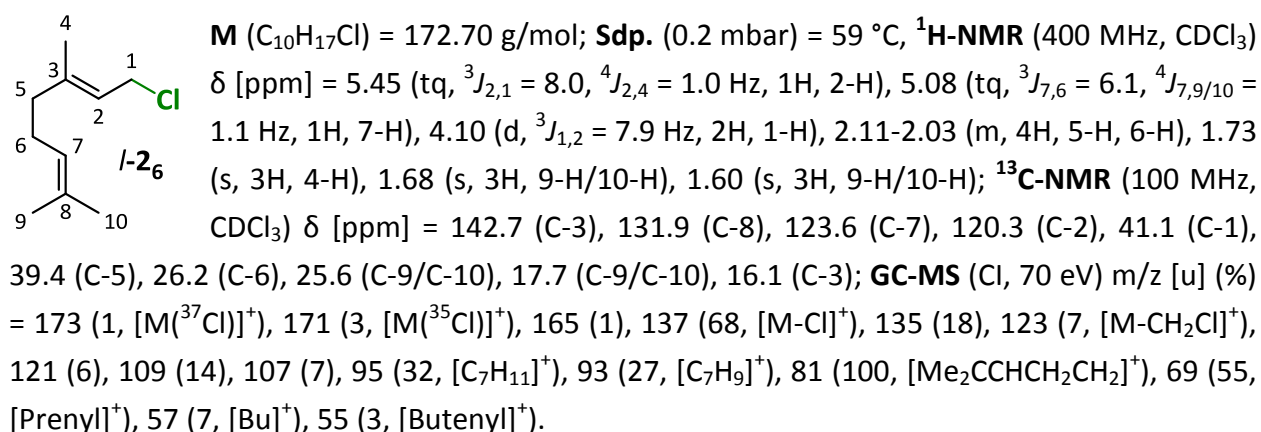
Das Rohprodukt (41.8 g, 121%, orangenes Öl) wurde durch fraktionierende Destillation bei 0.2 mbar⁸⁵ aufgereinigt. Dazu wurde eine Mikrodestillationsapparatur mit Vigreuxkollone

⁸⁴ Zur Umsatzbestimmung wurden kleine Mengen (ca. 100 μL) der Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingengt und in CDCl_3 (ca. 0.5 mL) gelöst.

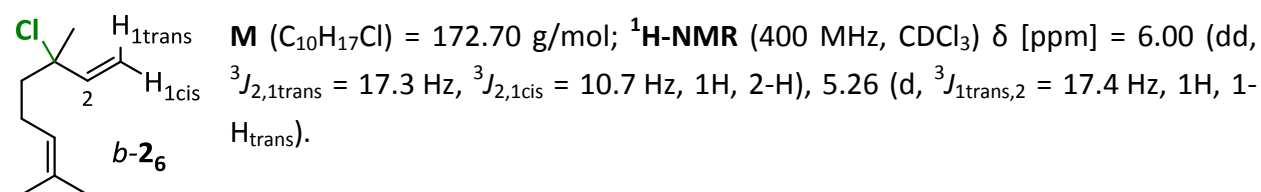
⁸⁵ Der gewünschte Druck wurde mit Hilfe einer Vakuumpumpe und einem zusätzlichen Nadelventil zur besseren Regulierung des Vakuums realisiert.

Experimenteller Teil

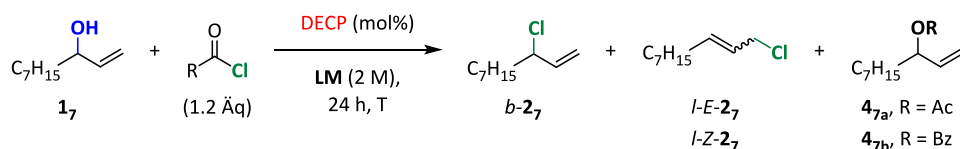
(15 cm, NS 14.5) verwendet und die Fraktionen ohne Spinne unter zusätzlicher Eiskühlung der Vorlagekolben gesammelt. In der Vorfraktion wurde bei einem Siedebereich von 50-58 °C und einer Ölbadtemperatur von 85 °C ein leicht gelbliches Öl (614 mg) gesammelt, welches laut ^1H -NMR-Spektrum ein Isomerenverhältnis *l/b*-**2₆** von 96:4 enthielt. Als Hauptfraktion wurde bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C und einer Siedetemperatur von 59 °C ein leicht gelbes Öl (27.4 g, 79%, 159 mmol, *l/b*-**2₆** ≥98:2) isoliert werden.



Linalylchlorid l-2₆ wurde als Nebenprodukt in der Mischung mit Geranylchlorid *l*-**2₆** charakterisiert:



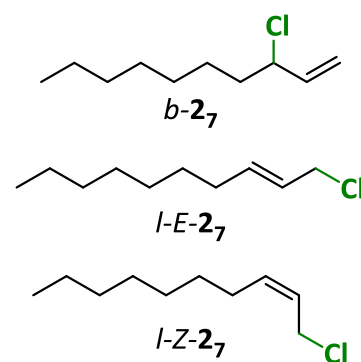
Die NMR-Daten beider Verbindungen stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

3-Chloro-1-decen (*b-2₇*)

Eintrag	R	LM	T [°C]	<i>b-2₇</i> / <i>l-E-2₇</i> / <i>l-Z-2₇</i> ^c	Verhältnis ^c 2₇ / 4₇	A [%] <i>b-2₇</i>
1	Me	MTBE	RT	79:20:1	76:24	68% ^a
2	"	"	40	77:21:2	85:15	75% ^a
3	"	"	60	73:25:2	88:12	79% ^a
4	"	Aceton	RT	50:49:1	64:36	56% ^a
5	"	Dioxan	"	75:23:2	78:22	68% ^a
6	"	EtOAc	"	73:27 ^e	56:44	51% ^a
7 ^d	Ph	MTBE	"	78:21:1	≥ 98:2	82% ^a
8	"	Dioxan	"	73:25:2	≥ 98:2	86% ^a
9	"	EtOAc	"	78:22 ^e	≥ 98:2	82% ^a
10 ^d	"	MTBE	"	79:20:1	≥ 98:2	93% ^b
11 ^d	"	"	40	76:22:2	≥ 98:2	95% ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis *b-2₇*/*l-E-2₇*/*l-Z-2₇* und **2₇**/**4₇** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. 17 h Reaktionszeit. e. Das genaue Verhältnis von E/Z konnte aufgrund von Überlappungen mit dem Lösungsmittelsignal nicht per NMR bestimmt werden.

Eintrag 1, TH05-066A: Nach **AAV 1** wurde der Alkohol **1₇** (37.4 µL, 31.3 mg, 200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (2.2 mg, 20.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (100 µL, 2 M) vorgelegt, mit AcCl (17.1 µL, 18.8 mg, 240 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR-Spektrum und internem Standard (37.8 mg Naphthalin) zeigte bei vollständigem Umsatz Chlorid *b-2₇* mit einer Ausbeute von 54% und die linearen Chloride *l-E-2₇* bzw. *l-Z-2₇* mit 13% bzw. ≤2%, also einem Verhältnis *b-2₇*/*l-E-2₇*/*l-Z-2₇* von 79:20:1. Weiterhin wurde das Acetat **4_{7a}** mit 22% gebildet (*b-2₇*/**4_{7a}** = 76:24).



Eintrag 2, TH05-066B: Der verzweigte Alkohol **1₇** (200 µmol, 1.0 Äq) wurde in Analogie zu **AAV 1** mit DECP (20.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (100 µL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von AcCl (240 µmol, 1.2 Äq) für 24 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums mit internem Standard (38.2 mg Naphthalin) zeigte die Chloride *b-2₇*, *l-E-2₇* und *l-Z-2₇* mit Ausbeuten von 57%, 17% und ≤2% (*b-2₇*/*l-E-2₇*/*l-Z-2₇* = 77:21:2). Das Acetat **4_{7a}** ist zu 13% entstanden (*b-2₇*/**4_{7a}** = 85:15).

Einträge 3, TH05-066C: In Analogie zu den Einträgen 1 und 2 wurde die Reaktionsmischung für 24 h bei 60 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes mit internem Standard

(59.0 mg Naphthalin) zeigte ein Verhältnis der Chloride *b-2₇/l-E-2₇/l-Z-2₇* von 77:25:2 (58%, 20% bzw. ≤2%). Weiterhin wurden 11% des Acetats **4_{7a}** gebildet (*b-2₇/4_{7a}* 88:12).

Eintrag 4, TH05-068A: In Anlehnung an **AAV 1** wurde 1-Decen-3-ol **1₇** (200 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 μmol, 10 mol%) in Aceton (100 μL, 2 M) gelöst und mit AcCl (240 μmol, 1.2 Äq) 24 h bei RT umgesetzt. Per ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (57.2 mg Naphthalin) wurde ein Umsatz von ≥98% bestimmt, wobei sich ein Verhältnis der Chloride *b-2₇/l-E-2₇/l-Z-2₇* von 50:49:1 ergab. Die Gesamtausbeute an Chlorid beträgt 56%, während der Ester **4_{7a}** zu 31% entstand (*b-2₇/4_{7a}* = 64:36).

Eintrag 5, TH05-068B: Gemäß **AAV 1** wurde zu einer Lösung von Alkohol **1₇** (200 μmol, 1.0 Äq) und DECP (20.0 μmol, 10 mol%) in Dioxan (100 μL, 2 M) bei RT AcCl (240 μmol, 1.2 Äq) hinzugefügt und für 24 h beim RT gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (51.7 mg Naphthalin) konnte bei vollständigem Umsatz insgesamt 68% Chlorid (51%, 16% bzw. ≤2%) identifiziert werden, während sich ein Isomerenverhältnis von *b-2₇/l-E-2₇/l-Z-2₇* von 75:23:2 ergab und 19% Allylester **4_{7a}** entstand (*b-2₇/4_{7a}* = 78:22).

Eintrag 6, TH05-068C: Nach **AAV 1** wurde 1-Decen-3-ol **1₇** (200 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 μmol, 10 mol%) in EtOAc (100 μL, 2 M) gelöst und mit AcCl (240 μmol, 1.2 Äq) 24 h bei RT umgesetzt. Die Analyse mittels ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (52.0 mg Naphthalin) zeigte Chlorid *b-2₇* mit 38% und *l-E-2₇* mit 13%, während die Ausbeute von *l-Z-2₇* aufgrund von Signalüberlappungen mit EtOAc im NMR nicht bestimmt werden konnte. Dabei ergab sich ein Verhältnis von 73:27 (*b-2₇/l-E-2₇*). Außerdem wurde das Acetat **4_{7a}** mit einer Ausbeute von 41% gebildet (*b-2₇/4_{7a}* = 56:44).

Eintrag 7, TH05-080: In Analogie zu Eintrag 6 wurden der Alkohol **1₇** (200 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 μmol, 10 mol%) in MTBE (100 μL, 2 M) gelöst, BzCl (28.0 μL, 33.7 mg, 240 μmol, 1.2 Äq) zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials mit internem Standard (66.6 mg Naphthalin) zeigte bei vollständigem Umsatz Chlorid in 82% Ausbeute, wobei 64% *b-2₇*, 17% *l-E-2₇* und ≤2% *l-Z-2₇* entstanden sind (*b-2₇/l-E-2₇/l-Z-2₇* von 78:21:1).

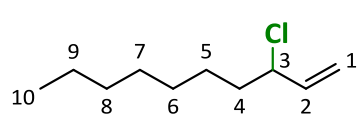
Eintrag 8, TH05-085A: Nach **AAV 1** wurde der Alkohol **1₇** (200 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 μmol, 10 mol%) in Dioxan (100 μL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (240 μmol, 1.2 Äq) 24 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums mit internem Standard (69.4 mg Naphthalin) ergab bei einem Umsatz von ≥98% ein Anteil von verzweigtem Chlorid *b-2₇* von 66% und den linearen Chloriden *l-E-2₇* bzw. *l-Z-2₇* 19% und ≤2%. (Verhältnis *b-2₇/l-E-2₇/l-Z-2₇* von 73:25:2).

Eintrag 9, TH05-085B: Nach **AAV 1** wurde 1-Decen-3-ol **1₇** (200 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 μmol, 10 mol%) in EtOAc (100 μL, 2 M) gelöst und mit BzCl (240 μmol, 1.2 Äq) 24 h bei RT umgesetzt. Die Analyse mittels ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (54.9 mg Naphthalin) zeigte die Chloride in 82%iger Ausbeute (*b-2₇* (64%) und *l-E-2₇* (18%)) mit einem Verhältnis *b-2₇/l-E-2₇* von 78:22. Auch hier konnte das Verhältnis von E/Z aufgrund der Überlagerung mit den Signalen von verbliebenem EtOAc im NMR nicht bestimmt werden.

Eintrag 10, TH05-097A: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₇** (373 μ L, 313 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 μ mol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (279 μ L, 337 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) für 17 h bei RT gerührt. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes (431 mg, 123%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₇**. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.4 g SiO_2 , Massenverhältnis Rohprodukt/ SiO_2 1:11, *n*Pen) wurden 91% (326 mg, 1.83 mmol, Reinheit 98%) einer Mischung der chlorierten Produkte mit einem Verhältnis verzweigt/linear *b*-**2₇**/*l*-**E-2₇**/*l*-**Z-2₇** von 79:20:1 erhalten.

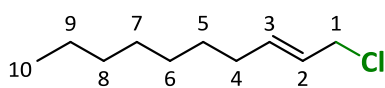
Eintrag 11, TH05-107: 1-Decen-3-ol **1₇** (2.00 mmol, 1.0 Äq) wurde laut **AAV 2** mit DECP (200 μ mol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt und mit BzCl (2.40 mmol, 1.2 Äq) 17 h bei RT gerührt. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts (418 mg, 120%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz von **1₇**. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.4 g SiO_2 , Rohprodukt/ SiO_2 1:11, *n*Pen) wurden 95% einer Isomerenmischung der Chloride (333 mg, 1.83 mmol, 96% Reinheit) als farbloses Öl erhalten. Die Mischung enthält ein Verhältnis von 76:22:2 (*b*-**2₇**/*l*-**E-2₇**/*l*-**Z-2₇**).

3-Chloro-1-decen (*b*-**2₇**) (aus der Mischung der Isomere bestimmt)



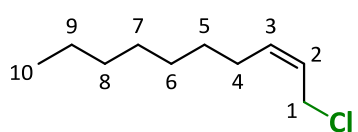
M ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{Cl}$) = 174.71 g/mol; R_f -Wert (SiO_2 , *n*Pen:Et₂O 99:1) = 0.53; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.88 (ddd, $^3J_{2,1\text{trans}} = 17.0$ Hz, $^3J_{2,1\text{cis}} = 10.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.3$ Hz, 1H, 2-H), 5.25 (d, $^3J_{1\text{trans},2} = 17.0$ Hz, 1H, 1-H_{trans}), 5.13 (d, $^3J_{1\text{cis},2} = 10.1$ Hz, 1H, 1-H_{cis}), 4.33 ("Ψ-q", $^3J_{3,1} = ^3J_{3,2} = 7.3$ Hz, 1H, 3-H), 1.87-1.73 (m, 2H, 4-H), 1.51-1.37 (m, 2H, 5-H), 1.28 (br. s, 8H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.88 (t, $^3J_{10,9} = 6.7$ Hz, 3H, 10-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 138.9 (C-2), 116.2 (C-1), 63.2 (C-3), 38.3 (C-4), 31.7 (C-8), 29.1 (C-6/C-7), 29.0 (C-6/C-7), 26.4 (C-5), 22.6 (C-9), 0.88 (C-10); **GC-MS** (Cl, 70 eV) m/z [u] (%) = 174 (<1, [$\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}$]⁺), 139 (12, [$\text{M}-\text{Cl}$]⁺), 138 (3, [$\text{M}-\text{HCl}$]⁺), 137 (8, [Decadienyl]⁺), 123 (2), 98 (3), 97 (41, [Heptenyl]⁺), 96 (3), 95 (9, [Heptadienyl]⁺), 84 (7), 83 (100, [Hexenyl]⁺), 82 (3), 81 (13, [Hexadienyl]⁺), 71 (6, [Pen]⁺), 69 (23, [Pentenyl]⁺), 67 (6, [Pentadienyl]⁺), 57 (27, [Bu]⁺), 55 (5, [Butenyl]⁺); **HR-MS** (Cl, [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}(^{35}\text{Cl})$]⁺) berechnet: 174.1170 u, gefunden: 174.1184 u.

(*E*)-1-Chlorodec-2-en (*l*-**E-2₇**) (aus der Mischung der Isomere bestimmt)



M ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{Cl}$) = 174.71 g/mol; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.81-5.74 (m, 1H, 3-H), 5.64-5.57 (m, 1H, 2-H), 4.03 (d, $^3J_{1,2} = 7.1$ Hz, 2H, 1-H), 2.05 ("Ψ-q", $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, 4-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 136.3 (C-3), 128.8 (C-2), 45.5 (C-1), 32.0 (C-5/C-6/C-7), 31.8 (C-4), 29.1 (C-5/C-6/C-7), 28.8 (C-5/C-6/C-7); **GC-MS** (Cl, 70 eV) m/z [u] (%) = 176 (3, [$\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}$]⁺), 174 (3, [$\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}$]⁺), 139 (15, [$\text{M}-\text{Cl}$]⁺), 138 (3, [$\text{M}-\text{HCl}$]⁺), 137 (12, [Decadienyl]⁺), 98 (3), 97 (43, [Heptenyl]⁺), 95 (10, [Heptadienyl]⁺), 84 (10), 83 (100, [Hexenyl]⁺), 81 (13, [Hexadienyl]⁺), 71 (8, [Pen]⁺), 69 (27, [Pentenyl]⁺), 67 (5, [Pentadienyl]⁺), 57 (30, [Bu]⁺), 55 (6, [Butenyl]⁺).

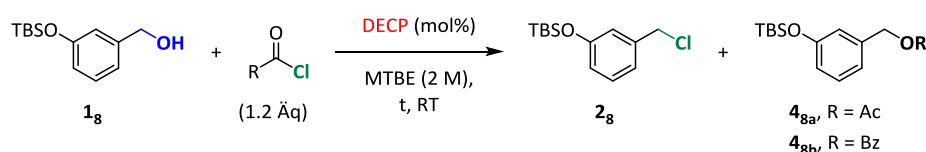
(Z)-1-Chlorodec-2-en (/Z-2₇) (aus der Mischung der Isomere bestimmt)



M (C₁₀H₁₉Cl) = 174.71 g/mol; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 4.10 (d, ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 2H, 1-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 135.5 (C-3), 125.1 (C-2).

6.3.4.2 Synthese von Chloriden mit säurelabilen Funktionen

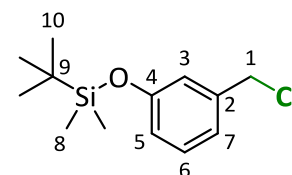
3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)benzylchlorid (**2₈**)



Eintrag	DECP (mol%)	R	t [h]	Verhältnis ^b 2₈ / 4₈	A [%] ^a 2₈
1	10	Ph	8	≥ 98:2	86%
2	2	"	17	≥ 98:2	94%
3	10	Me	7	89:11	77%

a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2₈**/**4₈** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-099: Zu einer Lösung aus Alkohol **1₈** (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (11.0 mg, 100 µmol, 10 mol%) in MTBE (500 µL, 2 M) wurde gemäß **AAV 2** BzCl (139 µL, 169 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und für 8 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials (256 mg, 100%; gelbes Öl) ergab vollständigen Umsatz und ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2₈**/**4_{8b}** von ≥98:2. Säulenchromatographische Aufreinigung (3.4 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:13, *n*Pen/CH₂Cl₂ 80:20) lieferte das TBS-geschützte Benzylchlorid **2₈** als farbloses Öl (86%, 221 mg, 860 µmol).

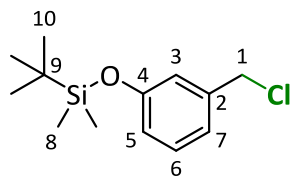


Eintrag 2, TH05-319: Nach **AAV 2** wurde 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)Benzylalkohol **1₈** (1.00 mmol, 1.0 Äq) und eine 0.05 M Stammlösung von DECP (500 µL, 20 µmol, 1 mol%) in MTBE⁸⁶ vorgelegt. Anschließend wurde BzCl (1.20 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 17 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (259 mg, 101%, farbloses Öl) zeigte vollständigen Umsatz und keinerlei Nebenprodukte. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2.6 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:CH₂Cl₂ 80:20) konnte das Chlorid **2₈** als farbloses Öl isoliert werden (243 mg, 94%, 937 µmol, 99% Reinheit).

Eintrag 3, TH05-055A: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₈** (1.00 mmol, 1.0 Äq) zusammen mit DECP (100 µmol, 10 mol%) in MTBE (500 µL, 2 M) gelöst und nach der Zugabe von AcCl (85.0 µL, 94.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) für 7 h bei RT gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (253 mg, 98%; gelbes Öl) konnte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid zu Ester

⁸⁶ 0.05M Stammlösung DECP in MTBE: 137.7 mg DECP im Messkolben mit MTBE auf 25 mL aufgefüllt.

2₈/4_{8a} von 89:11 identifiziert werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.2 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:13, *n*Pen:CH₂Cl₂ 80:20) konnte das Chlorid **2₈** als farbloses Öl isoliert werden (77%, 199 mg, 775 μmol).



M (C₁₃H₂₁ClOSi) = 256.84 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen:CH₂Cl₂ 8:2) = 0.45;

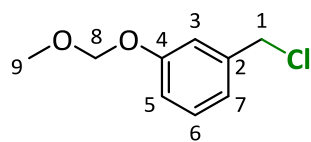
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 6.87 (m, 1H, 3-H), 6.79 (dd, *J* = 8.1/1.7 Hz, 1H, 5-H), 4.53 (s, 2H, 1-H), 0.99 (s, 9H, 10-H), 0.20 (s, 6H, 8-H); **¹³C-NMR**

(100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 155.9 (C-4), 138.9 (C-2), 129.6 (C-6), 121.4 (C-7), 120.3 (C-3), 120.0 (C-5), 46.1 (C-1), 25.6 (C-10), 18.2 (C-9), -4.4 (C-8); **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 297 (2, [M(³⁵Cl)+Allyl]⁺), 287 (4, [M(³⁷Cl)+Et]⁺), 285 (13, [M(³⁵Cl)+Et]⁺), 259 (12, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 257 (36, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 243 (4, [M(³⁷Cl)-Me]⁺), 241 (13, [M(³⁵Cl)-Me]⁺), 221 (100, [M-Cl]⁺), 201 (9, [M(³⁷Cl)-*t*Bu]⁺), 199 (25, [M(³⁵Cl)-*t*Bu]⁺), 107 (12).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

3-(Methoxymethoxy)benzylchlorid (**2₉**)

TH02-247: Gemäß **AAV 2** wurde der Alkohol **1₉** (168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq), DECP (33.0 mg, 300 μmol, 30 mol%) und NiBu₃ (313 μL, 241 mg, 1 mmol, 1.3 Äq) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt und mit BzCl (174 μL, 211 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt und abweichend von der Standardvorschrift aufgearbeitet. Nach der ersten Phasentrennung wurde die organische Phase zusätzlich mit 1 N HCl gewaschen (aq., 3x 3 mL).⁸⁷ Um das Produkt möglichst verlustfrei zu überführen wurde die Spritze mit Et₂O (3 mL) nachgespült. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (199 mg, 106%; gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz ≥98%.⁸⁸ Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2.8 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:14, *n*Pen:Et₂O 95:5) wurde das MOM-geschützte Chlorid **2₉** in einer Ausbeute von 73% (136 mg, 729 μmol, farbloses Öl) isoliert werden.



M (C₉H₁₁ClO₂) = 186.64 g/mol, **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen: Et₂O 95:5) = 0.36;

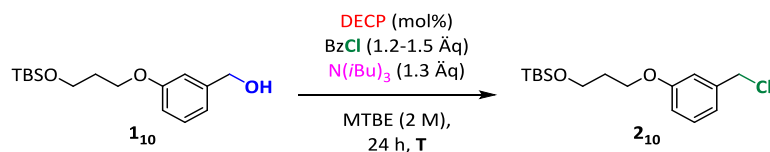
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.27 ("Ψ-t", ³*J*_{6,5/7} = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.07 (m, 1H, 3-H), 7.04-6.98 (m, 2H, 7-H, 5-H), 5.18 (s, 2H, 8-H), 4.55 (s, 2H, 1-H), 3.48 (s, 3H, 9-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]

= 157.4 (C-4), 138.9 (C-2), 129.9 (C-6), 122.0 (C-7), 116.4 (C-3/C-5), 116.2 (C-3/C-5), 94.4 (C-8), 56.0 (C-9), 46.0 (C-1), **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 189 (2, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 188 (4, [M(³⁷Cl)]⁺), 187 (4, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 186 (14, [M(³⁷Cl)]⁺), 185 (5, [M(³⁷Cl)-H]⁺), 183 (6), 158 (2, [M(³⁵Cl)-OMe+H]⁺), 157 (13, [M(³⁷Cl)-OMe]⁺), 156 (4, [M(³⁵Cl)-OMe+H]⁺), 155 (40, [M(³⁵Cl)-OMe]⁺), 152 (10), 151 (100, [M-Cl]⁺), 135 (4), 121 (2), 119 (2), 107 (14), 91 (3, [Bn]⁺); **HR-MS** (CI, [C₉H₁₁(³⁵Cl)O₂]⁺) berechnet: 186.0442 u, gefunden: 186.0463 u.

⁸⁷ Das Waschen mit 1 N HCl dient der Entfernung des überschüssigen Triisobutylamins.

⁸⁸ Mindestens ein weiteres Nebenprodukt ist im Roh-NMR-Spektrum zu erkennen, aber kann nicht weiter identifiziert werden.

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[3]

3-(3-*tert*-Butyldimethylsilyloxypropyloxy)benzylchlorid (**2₁₀**)

Eintrag	DECP (mol%)	BzCl (Äq)	T [°C]	A [%] 2₁₀
1	10	1.2	RT	66 ^{a,c}
2	30	1.5	40	86 ^a
3	30	1.5	"	83 ^b

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. ohne N(iBu)₃ als Base.

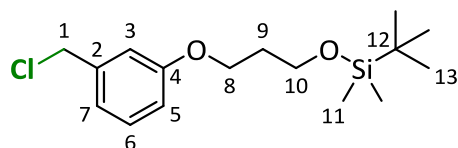
Eintrag 1, TH05-175: Nach Standardbedingungen von **AAV 1** wurde der Benzylalkohol **1₁₀** (59.3 mg, 200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (2.2 mg, 20.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (100 µL, 2 M) vorgelegt, mit BzCl (28.0 µL, 33.7 mg, 240 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse des Rohmaterials nach Aufarbeitung mittels ¹H-NMR und internem Standard (55.2 mg Naphthalin) zeigte einen Umsatz von 94% (6% verbleibender Alkohol **1₁₀**) und das gewünschte Chlorid **2₁₀** in 66% Ausbeute. Es sind weitere nicht identifizierbare Nebenprodukte zu erkennen, die wahrscheinlich auf eine Zersetzung der Silylschutzgruppe zurückzuführen sind.

Eintrag 2, TH05-197: Nach **AAV 1** wurde der Alkohol **1₁₀** (29.6 mg, 100 µmol, 1.0 Äq), DECP (3.3 mg, 30.0 µmol, 30 mol%) und N(iBu)₃ (31.4 µL, 24.1 mg, 130 µmol, 1.3 Äq) in MTBE (50 µL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (17.4 µL, 21.1 mg, 150 µmol, 1.5 Äq) für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach der ersten Phasentrennung wurde die organische Phase zusätzlich mit 1 N HCl gewaschen (aq., 3x 3 mL).⁸⁹ Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes mit internem Standard (60.8 mg) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₁₀** mit 86% Chlorid **2₁₀** und einem Verhältnis Chlorid/Ester **2₁₀/4_{10b}** von ≥98:2. Hier konnten deutlich weniger Nebenprodukte beobachtet werden im Vergleich zu Eintrag 1.

Eintrag 3, TH05-263: 3-(3-*tert*-Butyldimethylsilyloxypropyloxy)benzylalkohol **1₁₀** (148 mg, 500 µmol, 1.0 Äq) wurde laut **AAV 2** mit DECP (16.5 mg, 150 µmol, 30 mol%) und N(iBu)₃ (156 µL, 120 mg, 650 µmol, 1.3 Äq) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt und mit BzCl (87.0 µL, 105 mg, 750 µmol, 1.5 Äq) 24 h bei 40 °C gerührt. Nach der ersten Phasentrennung wurde die organische Phase zusätzlich mit 1 N HCl gewaschen (aq., 3x 3 mL).⁹⁰ Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts (193 mg, 123%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2.4 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:11, CH₂Cl₂:*n*Pen 90:10) wurden 83% Chlorid **2₁₀** (138 mg, 416 µmol, Reinheit 95%) als farbloses Öl erhalten.

⁸⁹ Das Waschen mit 1 N HCl dient der Entfernung des überschüssigen Triisobutylamins.

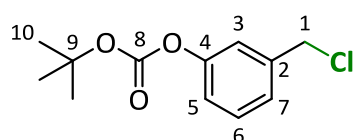
⁹⁰ Das Waschen mit 1 N HCl dient der Entfernung des überschüssigen Triisobutylamins.



M ($C_{16}H_{27}ClO_2Si$) = 314.93 g/mol; **R_f-Wert** (SiO_2 , $nPen:Et_2O$ 95:5) = 0.38; **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7.28-7.24 (m, 1H, 6-H), 6.97-6.95 (m, 2H, 3-H, 7-H), 6.86 (dd, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz, $^4J_{5,7} = 2.1$ Hz, 1H, 5-H), 4.56 (s, 2H, 1-H), 4.08 (t, $^3J_{8,9} = 6.2$ Hz, 2H, 8-H), 3.81 (t, $^3J_{10,9} = 6.0$ Hz, 2H, 10-H), 1.99 (tt, $^3J_{9,8} = ^3J_{9,10} = 6.1$ Hz, 2H, 9-H), 0.89 (s, 9H, 13-H), 0.06 (s, 6H, 11-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 159.3 (C-4), 138.8 (C-2), 129.7 (C-6), 120.6 (C-7), 114.7 (C-5), 114.5 (C-3), 64.5 (C-8), 59.5 (C-10), 46.2 (C-1), 32.4 (C-9), 25.9 (C-13), 18.3 (C-12), -5.4 (C-11); **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 317 (11, $[M(^{37}Cl)+H]^+$), 316 (7), 315 (32, $[M(^{35}Cl)+H]^+$), 301 (7, $[M(^{35}Cl)-CH_3]^+$), 299 (20, $[M(^{35}Cl)-CH_3]^+$), 279 (3), 271 (3), 259 (25, $[M(^{37}Cl)-tBu]^+$), 257 (69, $[M(^{35}Cl)-tBu]^+$), 231 (5), 229 (15), 224 (18, $[M-Cl-tBu]^+$), 213 (5), 211 (14), 201 (6, $[M(^{37}Cl)-TBS]^+$), 199 (17, $[M(^{35}Cl)-TBS]^+$), 185 (7, $[M(^{37}Cl)-OTBS]^+$), 183 (21, $[M(^{35}Cl)-OTBS]^+$), 175 (3), 173 (10), 147 (5), 89 (4), 73 (4); **HR-MS** (CI, $[C_{16}H_{28}(^{35}Cl)O_2(^{28}Si)]^+$) berechnet 315.1542 u, gefunden: 315.1541 u.

3-(tert-Butylcarboxyloxy)benzylchlorid (**2₁₁**)⁹¹

JD043: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₁₁** (245 mg, 1.01 mmol, 1.0 Äq) und DECP (11.0 mg, 100 μ L, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 1 M) gelöst und bei RT mit AcCl (99.0 μ L, 109 mg, 1.39 mmol, 1.38 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials (268 mg, 101%; leicht gelbes Öl) ergab vollständigen Umsatz und ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2₁₁**/**4_{11a}** von 95:5. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Rohprodukt/ SiO_2 1:20, $nPen/CH_2Cl_2$ 1:1) konnten das Carbonat **2₁₁** als farbloses Öl isoliert werden (87%, 222 mg, 878 μ mol, Reinheit 96%).



M ($C_{12}H_{15}ClO_3$) = 242.70 g/mol; **R_f-Wert** (SiO_2 , $nPen:CH_2Cl_2$ 1:1) = 0.72; **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7.35 ("Ψ-t", $^3J_{6,5}$, $^3J_{6,7} = 7.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.24-7.22 (m, 2H, 3-H, 7-H), 7.13 (ddd, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, 5-H), 4.58 (s, 2H, 1-H), 1.56 (s, 9H, 10-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 151.6 (C-8), 151.1 (C-4), 138.9 (C-2), 129.6 (C-6), 125.7 (C-7), 121.4 (C-3), 121.2 (C-5), 83.7 (C-9), 45.4 (C-1), 27.6 (C-10).

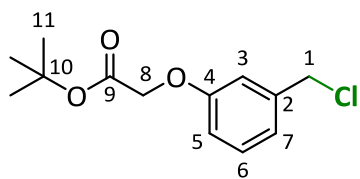
Die NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[2]

tert-Butyl-2-(3-(chloromethyl)phenoxy)acetat (**2₁₂**)

TH05-044: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₁₂** (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (11.0 mg, 100 μ L, 10 mol%) in MTBE (500 μ L, 2 M) gelöst, mit AcCl (85.0 μ L, 94 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) versetzt und für 6 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials (278 mg, 108%; gelbes Öl) ergab vollständigen Umsatz und ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2₁₂**/**4_{12a}** von 94:6. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2.8 g SiO_2 , Rohprodukt/ SiO_2 1:10,

⁹¹ Das Experiment wurde von Julia Dräger während ihrer Bachelorarbeit im AK Huy durchgeführt, aber wird hier zur Vollständigkeit des Substratspektrums angegeben.

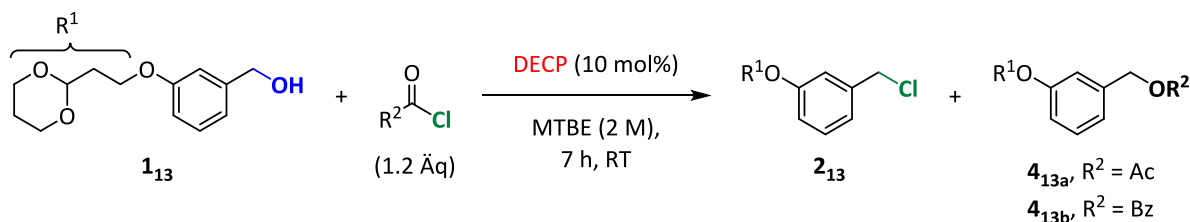
*n*Pen:CH₂Cl₂ 40:60) wurde das gewünschte Chlorid **2**₁₂ als farbloses Öl isoliert (86%, 220 mg, 857 μmol).



M (C₁₃H₁₇ClO₃) = 256.73 g/mol; **R_F**-Wert (SiO₂, *n*Pen:CH₂Cl₂ 4:6) = 0.36; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.27 (t, ³J_{6,5/7} = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 7.00 (d, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 6.93 (m, 1H, 3-H), 6.85 (dd, ³J_{5,6} = 8.3 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 4.54 (s, 2H, 1-H), 4.52 (s, 2H, 8-H), 1.49 (s, 9H, 11-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 167.8 (C-9), 158.1 (C-4), 138.9 (C-2), 129.7 (C-6), 121.6 (C-7), 114.7 (C-3), 114.7 (C-5), 82.4 (C-10), 65.7 (C-8), 46.0 (C-1), 28.0 (C-11); **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] = 258 (1, [M(³⁷Cl)]⁺), 257 (1, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 256 (2, [M(³⁵Cl)]⁺), 241 (1), 229 (2), 221 (15, [M-Cl]⁺), 201 (5), 193 (1), 165 (14, [M-Cl-H₂C=CMe₂]⁺), 155 (5), 57 (100, [tBu]⁺), 55 (13, [Butenyl]⁺).

Die NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[2]

3-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethoxy)benzylchlorid (**2**₁₃)



Eintrag	R ²	Verhältnis ^b 2 ₁₃ / 4 ₁₃	A [%] ^a 2 ₁₃
1	Ph	≥ 98:2	97%
2	Me	92:8	86%

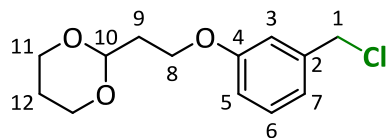
a. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. b. Verhältnis **2**₁₃/**4**₁₃ aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-057: Zu einer Lösung aus Alkohol **1**₁₃ (238 mg, 1.00 mmol, 1.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (11.0 mg, 100 μmol, 10 mol%) in MTBE (500 μL, 2 M) wurde gemäß **AAV 2** BzCl (139 μL, 169 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und die Reaktionslösung für 7 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials (273 mg, 106%; gelbes Öl) ergab vollständigen Umsatz. Es konnte kein Ester **4**_{13b} und nur 2% des Aldehyds beobachtet werden. Nach säulenchromatographische Aufreinigung (2.8 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, CH₂Cl₂:Et₂O 98:2) und nach Korrektur der Ausbeute (Aldehyd 2 Gew%) wurde das Acetal **2**₁₃ mit einer Ausbeute von 98% (250 mg, 954 μmol, Reinheit 98%) isoliert.

Eintrag 2, TH05-043: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1**₁₃ (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) zusammen mit DECP (11.0 mg, 100 μmol, 10 mol%) in MTBE (500 μL, 2 M) gelöst, AcCl (85.0 μL, 94.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und für 6 h bei RT gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (267 mg, 104%; gelbes Öl) konnte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **2**₁₃/**4**_{13a} von 92:8 identifiziert werden, wobei auch der Aldehyd in Spuren (1%) zu erkennen ist. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.5 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂

Experimenteller Teil

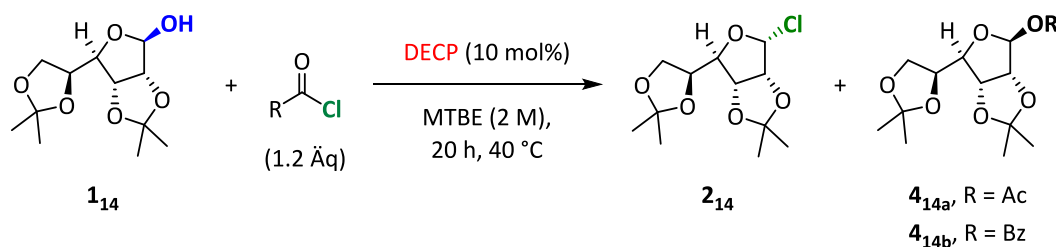
1:13, CH₂Cl₂:Et₂O 98:2) konnten 226 mg des gewünschten Produktes **2₁₃** als leuchtend gelbes Öl isoliert werden. Unter Berücksichtigung des Aldehyds, der chromatographisch nicht abgetrennt werden konnte, ergibt sich eine Ausbeute von 86% (226 mg, 863 μmol, Reinheit 98%).



M (C₁₃H₁₇ClO₃) = 256.73 g/mol; **R_f**-Wert (CH₂Cl₂:Et₂O 98:2) = 0.28; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.25 ("Ψ-t", ³J_{6,5/7} = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 6.96-6.94 (m, 2H, 3-H, 7-H), 6.86 (ddd, ³J_{5,6} = 8.4 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, 5-H), 4.78 (t, ³J_{10,9} = 5.2 Hz, 1H, 10-H), 4.55 (s, 2H, 1-H), 4.13-4.06 (m, 4H, 8-H, 11-H_a, darunter ein t bei 4.08, ³J = 6.3 Hz), 3.82-3.76 (m, 2H, 11-H_b), 2.16-2.04 (m, 3H, 9-H, 12-H_a), 1.36 (dt, ²J_{12b,12a} = 13.4 Hz, ³J_{12b,11a} = 2.6 Hz, ³J_{12b,11b} = 1.4 Hz, 1H, 12-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 159.1 (C-4), 138.8 (C-2), 129.7 (C-6), 120.7 (C-7), 114.6 (C-3), 114.5 (C-5), 99.4 (C-10), 66.9 (C-11), 63.3 (C-8), 46.2 (C-1), 35.0 (C-9), 25.7 (C-12); **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] = 259 (2, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 258, (2, [M(³⁷Cl)]⁺), 257 (6, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 222 (13), 221 (78, [M-Cl]⁺), 220 (19, [M-HCl]⁺), 211 (7), 209 (19), 183 (34, [M(³⁷Cl)-O(CH₂)₃OH]⁺), 181 (100, [M(³⁵Cl)-O(CH₂)₃OH]⁺), 147 (44, [AllylO-PhCH₂]⁺), 145 (13, [PropagylO-PhCH₂]⁺), 115 (13), 100 (3), 87 (13, [1,3-Dioxanyl]⁺), 73 (2), 57 (16, [Bu]⁺).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

Synthese von Chloro-2,3:5,6-di-O-isopropylidene-α-D-mannofuranosid (**2₁₄**)



Eintrag	DECP (mol%)	R	Verhältnis ^c 2₁₄ / 4₁₄	A [%] 2₁₄
1	10	Ph	91:9	91% ^a
2	"	"	89:11	79% ^b
3	"	Me	88:12	70% ^a
4	/	Ph	≤2:98	≤2% ^a

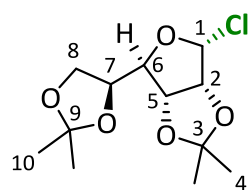
a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₄**/**4₁₄** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-147: Nach **AAV 1** wurde der Zucker **1₁₄** (52.1 mg, 200 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (2.2 mg, 20 μmol, 10 mol%) in MTBE (100 μL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (28.0 μL, 33.7 mg, 240 μmol, 1.2 Äq) für 20 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (65.8 mg Naphthalin) ergab das Chlorid **2₁₄** mit einer Ausbeute von 94%, wobei das Startmaterial vollständig umgesetzt wurde. Der Ester **4_{14b}** (Verhältnis 91:9) konnte nur in geringem Anteil beobachtet werden.

Eintrag 2, TH05-170: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₁₄** (260 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (11.0 mg, 100 μ mol, 10 mol%) in MTBE (500 μ L, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (139 μ L, 169 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) für 22 h bei 40 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (300 mg, 108%, gelbliches Öl) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₁₄** mit dem Chlorid **2₁₄** als Hauptprodukt und ein Verhältnis Chlorid/Ester **2₁₄/4_{14b}** von 89:11. Nach säulen-chromatographischer Aufreinigung (3.0 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:Et₂O 85:15) wurde das Chlorid **2₁₄** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 79% (219 mg, 786 μ mol) erhalten.⁹²

Eintrag 3, TH05-314: Nach **AAV 1** wurde das Mannose-Derivat **1₁₄** (200 μ mol, 1.0 Äq) mit DECP (20 μ mol, 10 mol%) in MTBE (100 μ L, 2 M) vorgelegt, mit AcCl (17.1 μ L, 18.8 mg, 240 μ mol, 1.1.2 Äq) versetzt und für 20 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (37.2 mg Naphthalin) ergab bei vollständigem Umsatz eine Ausbeute des Chlorids **2₁₄** von 70%, wobei der der Ester **4_{14a}** zu 10% entstanden ist (**2₁₄/4_{14a}** 88:12).

Eintrag 4, TH05-151A: Gemäß **AAV 1** wurde **1₁₄** (200 μ mol, 1.0 Äq) in MTBE (100 μ L, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (28.0 μ L, 33.7 mg, 240 μ mol, 1.2 Äq) wurde die Reaktionsmischung ohne Katalysator 20 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (76.9 mg Naphthalin) zeigte kein Chlorid **2₁₄**, wobei noch 103% nicht reagiertes BzCl beobachtet werden konnte.⁹³



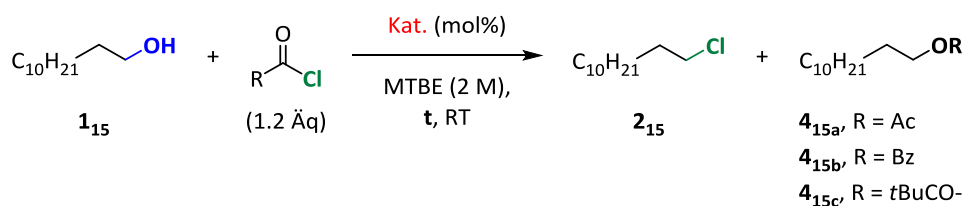
M (C₁₂H₁₉ClO₅) = 278.73 g/mol; **R_F-Wert** (SiO₂, *n*Pen/Et₂O 85:15) = 0.34;
¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 6.07 (s, 1H, 1-H), 4.96 (d, ³*J*_{2,5} = 5.7 Hz, 1H, 2-H), 4.89 (dd, ³*J*_{5,2} = 5.8 Hz, ³*J*_{5,6} = 3.5 Hz 1H, 5-H), 4.44 (ddd, ³*J*_{7,6} = 7.8 Hz, ³*J*_{7,8a} = 6.2 Hz, ³*J*_{7,8b} = 4.4 Hz, 1H, 7-H), 4.21 (ddd, ³*J*_{6,7} = 7.8 Hz, ³*J*_{6,5} = 6.2 Hz, ³*J*_{6,8} = 0.6 Hz, 1H, 6-H), 4.10 (dd, ³*J*_{8a,8b} = 8.8 Hz, ³*J*_{8a,7} = 6.2 Hz, 1H, 8_a-H), 4.02 (dd, ³*J*_{8b,8a} = 8.9 Hz, ³*J*_{8b,7} = 4.4 Hz, 1H, 8_b-H), 1.47 (s, 3H, 4/10-H_a), 1.39 (s, 3H, 10-H_b), 1.34 (s, 3H, 4-H_b); ¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 113.3 (C-3), 109.5 (C-9), 97.6 (C-1), 89.2 (C-2), 82.4 (C-5), 78.5 (C-7), 72.3 (C-6), 66.7 (C-8), 26.9 (C-10_a), 25.8 (C-4_a), 25.1 (C-10_b), 24.6 (C-4_b); **[α]_D²⁰** = +56.6 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃), **Lit-[α]_D²⁰** = +67.3 (c = 0.98 g/100 mL, CHCl₃).^[3]

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[3]

⁹² Das Produkt zersetzt sich sehr schnell während der Lagerung unter Laborbedingungen.

⁹³ In der Reaktionslösung konnte immer noch Feststoff beobachtet werden, wahrscheinlich nicht umgesetzter Alkohol.

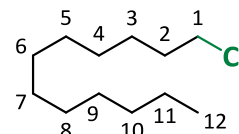
6.3.4.3 Synthese aliphatischer Chloride

1-Chlorododecan (**2₁₅**)

Eintrag	Kat.	mol%	R	t [h]	Verhältnis ^c 2₁₅ / 4₁₅	A [%] 2₁₅
1	DPCP	5	Ph	20	91:9	86 ^b
2	DECP	10	"	22	88:12	86 ^b
3	"	"	"	6, 40 °C	90:10	87 ^b
4	DPCP	"	Me	20	48.52	46 ^b
5	"	"	tBu	20	73:27	72 ^b
6	/	/	Ph	24	≤ 2:98	≤ 2 ^a
7 ^d	FPyr (20)	20	"	24	≤ 2:98	≤ 2 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₅**/**4₁₅** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. Dioxan (2 M).

Eintrag 1, TH05-005a: Nach **AAV 2** wurde 1-Dodecanol (447 µL, 373 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DPCP (20.6 mg, 100 µmol, 5 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (279 µL, 337 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) für 20 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (458 mg, 112%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₁₅** und es konnte ein Verhältnis von Chlorid **2₁₅** zu Ester **4_{15b}** von 91:9 beobachtet werden. Säulenchromatographische Aufreinigung (4.6 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen) lieferte das gewünschte Chlorid **2₁₅** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 86% (353 mg, 1.72 mmol).



Eintrag 2, TH05-013: Gemäß **AAV 2** wurde 1-Dodecanol (2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst, mit BzCl (2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt und für 22 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (571 mg, 139%, gelbes Öl) lieferte einen Umsatz von 98% und ein Verhältnis **2₁₅**/**4_{15b}** von 84:16. Säulenchromatographische Aufreinigung (5.2 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:9, *n*Pen) lieferte das Chlorid **2₁₅** mit einer Ausbeute von 80% (334 mg, 1.60 mmol, Reinheit 98%) als farblose Flüssigkeit.

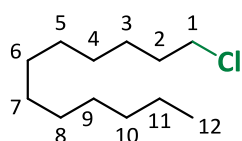
Eintrag 3, TH05-090: In Analogie zu **AAV 2** wurde 1-Dodecanol (2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt, mit BzCl (2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt und für 6 h bei 40 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (500 mg, 122%, gelbes Öl) zeigte bei einem Umsatz von ≥98% ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2₁₅**/**4_{15b}** von 90:10. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.9 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10) mit *n*Pen wurde 1-Chlorododecan als farbloses Öl in einer Ausbeute von 87% (360 mg, 1.74 mmol) isoliert.

Eintrag 4, TH05-006: In Anlehnung an **AAV 2** wurden der aliphatische Alkohol **1₁₅** (2.00 mmol, 1.0 Äq) und DPCP (41.6 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) vorgelegt, mit AcCl (171 µL, 188 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt und für 20 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (476 mg, 116%, gelbes Öl) bei einem Umsatz von >98% ein Chlorid/Ester-Verhältnis **2₁₅**/**4_{15a}** von 48:52. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.9 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen) wurde das Produkt **2₁₅** als farbloses Öl erhalten (46%, 189 mg, 923 µmol).

Eintrag 5, TH05-007: 1-Dodecanol (2.00 mmol, 1.0 Äq) wurde nach AVV II mit DPCP (200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und mit PivCl (295 µL, 289 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde für 20 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (503 mg, 123%, gelbes Öl) zeigte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid **2₁₅** zu Ester **4_{15c}** von 73:27. Säulenchromatographische Aufreinigung (4.9 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen) lieferte das gewünschte Chlorid **2₁₅** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 72% (296 mg, 1.45 mmol).

Eintrag 6, TH05-267: Nach **AAV 1** wurde der aliphatische Alkohol **1₁₅** (500 µmol, 1.0 Äq) in MTBE (250 µL, 2 M) vorgelegt, mit BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (45.2 mg Naphthalin) zeigte zu 70% den Ester **4_{15b}** bei einem Umsatz von 70%, wobei kein Chlorid **2₁₅** entstanden ist.

Eintrag 7, TH05-303neu: In Anlehnung an **AAV 1** wurde 1-Dodecanol **1₁₅** (500 µmol, 1.0 Äq) in Gegenwart von FPyr (9.54 µL, 9.9 mg, 100 µmol, 20 mol%) und BzCl (600 µmol, 1.2 Äq) in Dioxan (250 µL, 2 M) für 24 h bei 40 °C umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (59.6 mg Naphthalin) konnte nur ein Umsatz von 67% beobachtet werden. Neben den verbleibenden 34% Alkohol **1₁₅** und 53% Ester **4_{15b}** konnten noch entsprechend der eingesetzten Menge an FPyr 19% Formylester **4_{15f}** Beobachtet werden.

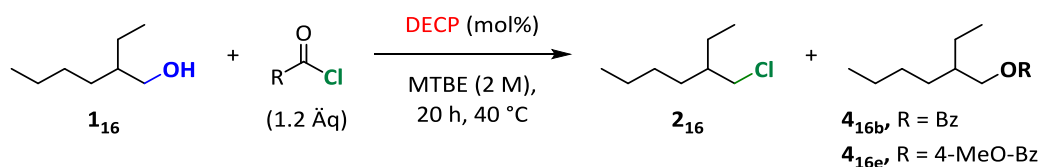


M (C₁₂H₂₅Cl) = 204.78 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen) = 0.52;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.53 (t, ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 2H, 1-H), 1.80-1.73 (m, 2H, 2-H), 1.44-1.38 (m, 2H, 3-H), 1.32-1.26 (m, 16H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.88 (t, ³J_{12,11} = 6.7 Hz, 3H, 12-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 45.2 (C-1), 32.7 (C-2), 31.9 (C-10/C-11), 29.6/29.6/29.6/29.5/29.3/28.9 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 26.9 (C-3), 22.7 (C-10/C-11), 14.1 (C-12); **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 205 (4, [M(³⁷Cl)-H]⁺) 203 (12, [M(³⁵Cl)-H]⁺), 163 (2, [M(³⁷Cl)-Pr]⁺), 161 (6, [M(³⁵Cl)-Pr]⁺), 149 (4, [M(³⁷Cl)-Bu]⁺), 147 (12, [M(³⁵Cl)-Bu]⁺), 135 (4, [M(³⁷Cl)-Pen]⁺), 133 (12, [M(³⁵Cl)-Pen]⁺), 127 (14, [*n*Non]⁺), 121 (4, [M(³⁷Cl)-Hex]⁺), 119 (12, [M(³⁵Cl)-Hex]⁺), 113 (36, [*n*Oct]⁺), 107 (4, [M(³⁷Cl)-Hep]⁺), 105 (12, [M(³⁵Cl)-Hep]⁺), 99 (53, [*n*Hep]⁺), 94 (9, [M(³⁷Cl)-Oct]⁺), 91 (28, [M(³⁵Cl)-Oct]⁺), 85 (89, [*n*Hex]⁺), 71 (93, [*n*Pen]⁺), 57 (100, [Bu]⁺).

Die NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[2]

1-Chlor-2-ethylhexan (**2₁₆**)



Eintrag	R	Verhältnis ^c 2₁₆ / 4_{16b}	A [%] 2₁₆
1	Ph	75:25	68% ^a
2	"	90:10	81% ^{a,d}
3	4-MeO-Ph	94:6	78% ^a
4	"	85:15	73% ^b

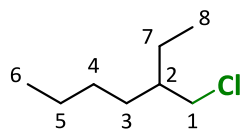
a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₆**/**4₁₆** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. 60 °C

Eintrag 1, TH05-146: Nach **AAV 1** wurden 2-Ethylhexan-1-ol **1₁₆** (65.1 mg, 500 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (5.5 mg, 50 μmol, 10 mol%) in 250 μL MTBE gelöst und mit BzCl (69.6 μL, 84 mg, 600 μmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde im Anschluss für 20 h bei 40° C gerührt. Die Analyse mittels ¹H-NMR mit internem Standard (32.6 mg Naphthalin) zeigte das Chlorid **2₁₆** in 68%iger Ausbeute bei vollständigem Umsatz. Außerdem wurden 22% Ester **4_{16b}** als Nebenprodukt gebildet (**2₁₆**/**4_{16b}** 75:25).

Eintrag 2, TH05-266A: In Analogie zu Eintrag 1 wurden der Alkohol **1₁₆** (500 μmol, 1.0 Äq) mit DECP (50 μmol, 10 mol%) in 250 μL MTBE vorgelegt, BzCl (600 μmol, 1.2 Äq) zugegeben und für 24 h bei 60 °C gerührt. Das ¹H-NMR mit internem Standard (34.2 mg Naphthalin) zeigte bei vollständigem Umsatz das Chlorid **2₁₆** in 81% Ausbeute. Hier wurde der Ester **4_{16b}** zu 10% gebildet (**2₁₆**/**4_{16b}** = 90:10).

Eintrag 3, TH05-271: Nach **AAV 1** wurde 2-Ethylhexan-1-ol **1₁₆** (500 μmol, 1.0 Äq) und DECP (50 μmol, 10 mol%) in MTBE (250 μL, 2 M) vorgelegt und mit 4-MeO-BzCl (81.0 μL, 102 mg, 600 μmol, 1.2 Äq) 20 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums mit internem Standard (27.4 mg Naphthalin) ergab bei vollständigem Umsatz das Chlorid **2₁₆** in einer Ausbeute von 78% und eine geringe Menge des Esters **2₁₆**/**4_{16e}** in einer Ausbeute von 5% (Verhältnis **2₁₆**/**4_{16e}** = 94:6).

Eintrag 4, TH05-278B: In Anlehnung an **AAV 2** wurde der Alkohol **1₁₆** (313 μL, 260 MG; 2.00 mmol 1.0 Äq) und DECP (200 μmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst, 4-MeO-BzCl (325 μL, 409 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und die Mischung für 20 h bei 40 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (394 mg, 133%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₁₆** mit einem Verhältnis Chlorid/Ester **2₁₆**/**4_{16e}** von 85:15. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5.1 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:13, *n*Pen/Et₂O 99:1) wurde das Chlorid **2₁₆** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 73% (246 mg, 1.16 mmol, Reinheit 88% (*n*Pen)).



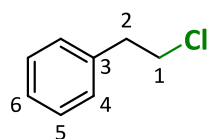
M (C₈H₁₇Cl) = 148.67 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen/Et₂O 99:1) = 0.29,

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.55/3.52 (2xdd, ²*J*_{1a,1b} = 10.8 Hz, ³*J*_{1,2} = 5.1/5.0 Hz, 2H, 1-H), 1.64-1.55 (m, 1H, 2-H), 1.51-1.19 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 7-H), 0.92-0.88 (m, 6H, 6-H, 8-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 48.4 (C-1), 41.5 (C-2), 30.9 (C-3), 28.8 (C-4/C-5), 24.2 (C-7), 22.9 (C-4/C-5), 14.0 (C-6), 10.9 (C-8); **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 147 (1, [M(³⁵Cl)-H]⁺), 119 (1, [M(³⁵Cl)-Et]⁺), 113 (35, [M-Cl]⁺), 112 (, [M-HCl]⁺), 111 (12), 99 (8, [Heptyl]⁺), 72 (6), 71 (100, [Pen]⁺), 69 (9, [Pentenyl]⁺), 58 (5, [Bu+H]⁺), 57 (98, [Bu]⁺), 55 (5, [Butenyl]⁺).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[2]

2-Phenylethylchlorid (**2₁₇**)

TH05-193: Nach **AAV 2** wurde 2-Phenylethanol (244 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 μmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (279 μL, 337 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) für 15 h bei 40 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (341 mg, 121%, gelbes Öl) zeigte vollständigen Umsatz und ein Verhältnis Chlorid/Ester **2₁₇**/**4_{17b}** von 92:8. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3.8 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:11, *n*Pen) wurde das Chlorid **2₁₇** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 83% (245 mg, 1.66 mmol, Reinheit 95%) erhalten.

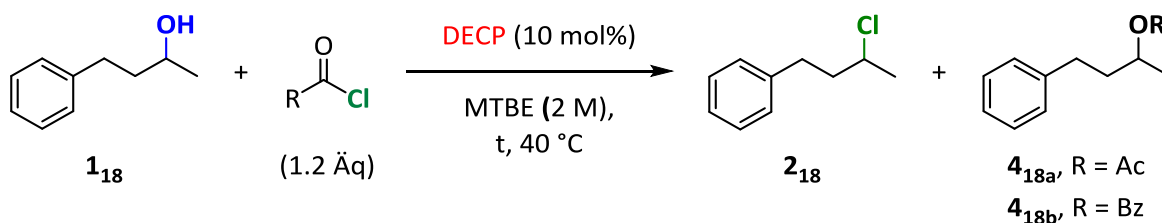


M (C₈H₉Cl) = 140.61 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen) = 0.26;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.34-7.30 (m, 2H, 4-H), 7.26 (m, 1H, 6-H), 7.23-7.21 (m, 2H, 5-H), 3.71 (t, ³*J*_{1,2} = 7.5 Hz, 2H, 1-H), 3.07 (t, ³*J*_{2,1} = 7.5 Hz, 2H, 2-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 138.1 (C-3), 128.8 (C-5), 128.6 (C-4), 126.9 (C-6), 44.9 (C-1), 39.2 (C-2); **GC-MS** (CI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 143 (6, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 142 (2, [M(³⁷Cl)]⁺), 141 (18, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 140 (8, [M(³⁵Cl)]⁺), 133 (15), 119 (1), 106 (8), 105 (100, [M-Cl]⁺), 91 (13, [Bn]⁺).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[2]

2-Chloro-4-phenylbutan (**2₁₈**)

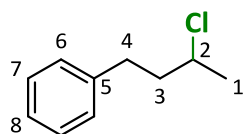


Eintrag	R	t [h]	Verhältnis ^c 2₁₈ / 4₁₈	A [%] 2₁₈
1	Ph	7	96:4	87% ^b
2	Me	24	14:86	12% ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₁₈**/**4₁₈** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-095: In Analogie zu **AAV 2** wurde 4-Phenyl-2-butanol (310 μ L, 300 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (22.0 mg, 200 μ L, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst, bei RT mit BzCl (279 μ L, 337 mg, 2.40 mmol, 1,2 Äq) versetzt und die Mischung anschließend für 7 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des ^1H -NMR-Spektrum des Rohmaterials (524 mg, 155%, gelbes Öl) ergab vollständigen Umsatz und ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **2₁₈**/**4_{18b}** von 96:4. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5.0 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen/Et₂O 99.5:0.5) wurde das Produkt **2₁₈** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 87% (292 mg, 1.73 mmol) isoliert.

Eintrag 2, TH05-096: Gemäß **AAV 1** wurde der Alkohol **1₁₈** (31.0 μ L, 30.0 mg, 200 μ mol, 1.0 Äq) zusammen mit DECP (2.2 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%) in MTBE (100 μ L, 2 M) vorgelegt und nach Zugabe von AcCl (17.0 μ L, 18.8 mg, 240 μ mol, 1.2 Äq) 24 h bei 40 °C gerührt. Die ^1H -NMR-Analyse mittels internem Standard (47.7 mg Naphthalin) ergab, dass bei einem Umsatz von 92% lediglich 12% Chlorid **2₁₈** und 76% des Esters **4_{18a}** entstanden sind (**2₁₈**/**4_{18a}** = 9:91).

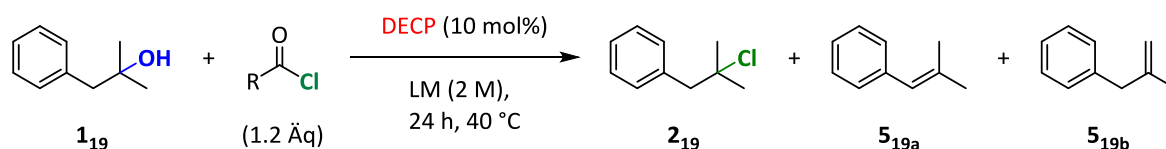


M (C₁₀H₁₃Cl) = 168.66 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen:Et₂O 99:1) = 0.33;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.31-7.27 (m, 2H, 7-H), 7.21-7.18 (m, 3H, 6-H, 8-H), 4.03-3.95 (m, 1H, 2-H), 2.89-2.82 (m, 1H, 4-H_a), 2.78-2.70 (m,

1H, 4-H_b), 2.08-1.94 (m, 2H, 3-H), 1.53 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 3H, 1-H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 141.1 (C-5), 128.5 (C-6/C-7), 128.4 (C-6/C-7), 126.0 (C-8), 57.9 (C-2), 41.9 (C-3), 32.8 (C-4), 25.4 (C-1); **GC-MS** (EI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 170 (3, [M(^{37}Cl)]⁺), 168 (9, [M(^{35}Cl)]⁺), 134 (12), 133 (100, [M-Cl]⁺), 119 (25, [M-Cl-Me]⁺), 92 (9, [Bn+H]⁺), 91 (54, [Bn]⁺).

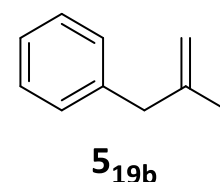
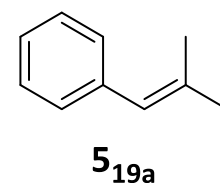
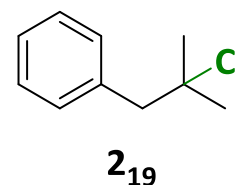
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

2-Chloro-2-methyl-1-phenylpropan (**2**₁₉)

Eintrag	R	LM	T [°C]	Verhältnis ^c 2 ₁₉ / 5 _{19a} / 5 _{19b}	A [%] 2 ₁₉
1	Ph	MTBE	RT	36:48:16	30 ^a
2	"	Dioxan	"	46:47:7	36 ^a
3	"	EtOAc	"	63:27:0	45 ^a
4	"	MeCN	"	85:15:0	70 ^a
5	"	"	"	79:21:0	72 ^b
6	"	"	40	92:8:0	76 ^b
7 ^d	"	"	"	/	≤ 2 (unkat.)
8	Me	MTBE	RT	37:47:16	26 ^a
9	"	"	40	41:47:12	31 ^a
10	"	MeCN	RT	72:28:0	55 ^a
11	"	"	40	79:21:0	67 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2**₁₉/**5**_{19a}/**5**_{19b} aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. ohne Katalysator

Eintrag 1, TH05-067: Nach **AAV 1** wurde der tertiäre Alkohol **1**₁₉ (30.8 µL, 30.0 mg, 200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (2.2 mg, 20.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (100 µL, 2 M) vorgelegt, mit BzCl (28.0 µL, 33.7 mg, 240 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR-Spektrum und internem Standard (69.3 mg Naphthalin) zeigte bei vollständigem Umsatz das Chlorids **2**₁₉ mit einer Ausbeute von 30%, neben Spuren des Esters **4**_{19b} (<1%, **2**₁₉/**4**_{19b} ≥ 98:2). Weiterhin konnten die Eliminierungsprodukte mit der konjugierten Doppelbindung (**5**_{19a}) mit 40% und der endständigen Doppelbindung (**5**_{19b}) mit 13% identifiziert werden.



Eintrag 2, TH05-079B: In Analogie zu Eintrag 1 wurde 2-Methyl-1-Phenyl-2-Propanol **1**₁₉ (200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 µmol, 10 mol%) in Dioxan (100 µL, 2 M) gelöst und mit BzCl (240 µmol, 1.2 Äq) 24 h bei RT umgesetzt. Per ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (36.4 mg Naphthalin) wurde ein Umsatz von ≥98% bestimmt, wobei das tertiäre Chlorid **2**₁₉ zu 36%, das Olefin mit der konjugierten Doppelbindung **5**_{19a} mit 37% Ausbeute (49:51) und das endständige Olefin **5**_{19b} mit 6% (85:15) beobachtet wurden.

Eintrag 3, TH05-079C: In Anlehnung an **AAV 1** wurde der Alkohol **2**₁₉ (200 µmol, 1.0 Äq) in Gegenwart von DECP (20.0 µmol, 10 mol%) und BzCl (240 µmol, 1.2 Äq) in EtOAc (100 µL, 2 M) 24 h bei RT umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (37.8 mg Naphthalin)

konnte bei vollständigem Umsatz das Chlorid **2₁₉** mit 45% als Hauptprodukt identifiziert werden, während nur das Olefin **5_{19a}** zu 27% entstanden ist und sich ein Verhältnis Chlorid zu Olefin **2₁₉/5_{19a}** von 63:37 ergibt.

Eintrag 4, TH05-079A: Nach **AAV 1** wurde 2-Methyl-1-Phenyl-2-Propanol **1₁₉** (200 µmol, 1.0 Äq) und DECP (20.0 µmol, 10 mol%) in MeCN (100 µL, 2 M) vorgelegt und mit BzCl (240 µmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde im Anschluss für 24 h bei RT gerührt. Die Analyse mittels ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard (42.6 mg Naphthalin) zeigte das tertiäre Chlorid **2₁₉** in 70%iger Ausbeute. Das konjugierte Olefin **5_{19a}** als Nebenprodukt konnte nur zu 12% identifiziert werden (**2₁₉/5_{19a}** 85:15), während das Edukt vollständig umgesetzt worden ist.

Eintrag 5, TH05-108A: In Analogie zu **AAV 2** wurde der tertiäre Alkohol **1₁₉** (307 µL, 300 mg, 2.00 µmol, 1.0 Äq) und DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MeCN (1 mL, 2 M) gelöst, BzCl (279 µL, 337 mg, 2.40 µmol, 1.2 Äq) zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (462 mg, 137%, gelbes Öl) zeigte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid zu konjugiertem Olefin von **2₁₉/5_{19a}** 79:21. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.7 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen/Et₂O 99.5:0.5) wurde eine Mischung aus Chlorid **2₁₉** und Olefin **5_{19a}** als farbloses Öl isoliert (274 mg). Unter Berücksichtigung von 21% Olefin **5_{19a}** konnte das Chlorid **2₁₉** mit 72% (1.44 mmol) erhalten werden.

Eintrag 6, TH05-108B: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₁₉** (2.00 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MeCN (1 mL, 2 M) gelöst, und nach Zugabe von BzCl (2.40 µmol, 1.2 Äq) 24 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes (409 mg, 131%, gelbes Öl) ergab bei einem Umsatz von ≥98% ein Verhältnis von Chlorid zu Olefin **2₁₉/5_{19a}** von 92:8. Säulenchromatographische Aufreinigung (3.9 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen/Et₂O 99.5:0.5) lieferte ein farbloses Öl, während das ¹H-NMR ein Verhältnis von Chlorid zu Olefin **2₁₉/5_{19a}** von 92:8 zeigt, ergibt sich eine Ausbeute von 76% (274 mg 1.53 mmol, Reinheit 94%) für das tertiäre Chlorid **2₁₉**.

Eintrag 7, TH05-270: Nach **AAV 1** wurde der tertiäre Alkohol **1₁₉** (77.0 µL, 75.0 mg, 500 µmol, 1.0 Äq) in MTBE (250 µL, 2 M) vorgelegt, mit BzCl (69.6 µL, 84.0 mg, 600 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR-Spektrum und internem Standard (39.5 mg Naphthalin) zeigte keinen Umsatz und 2-Methyl-1-Phenyl-2-Propanol **1₁₉** blieb quantitativ nachweisbar.

Eintrag 8, TH05-065A: Gemäß **AAV 1** wurde 2-Methyl-1-Phenyl-2-Propanol (200 µmol, 1.0 Äq) und DECP (20.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (100 µL, 2 M) vorgelegt und nach Zugabe von AcCl (17.2 µL, 18.8 mg, 240 µmol, 1.2 Äq) für 24 h bei RT umgesetzt. Die ¹H-NMR-Analyse des Rohproduktes mit internem Standard (34.8 mg) zeigte das Chlorid **2₁₉** mit einer Ausbeute von 26%, während die Olefine **5_{19a}** und **5_{19b}** mit 33% bzw. 11% (**2₁₉/5_{19a}/5_{19b}** = 37:47:16) und das Acetat mit 17% (**2₁₉/4_{19a}** = 60:40) gebildet wurde.

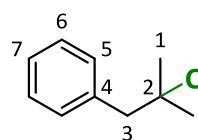
Eintrag 9, TH05-065B: In Analogie zu Eintrag 8 wurde der tertiäre Alkohol **1₁₉** (200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (20.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (100 µL, 2 M) gelöst, mit AcCl (240 µmol, 1.2 Äq) ver-

setzt und für 24 h bei 40 °C umgesetzt. Die Analyse mittels ^1H -NMR-Spektrum und internem Standard (49.0 mg Naphthalin) zeigte das tertiäre Chlorid **5**_{19a} zu 31% neben den Alkenen **5**_{19a} (35%) und **5**_{19b} (9%, **2**₁₉/**5**_{19a}/**5**_{19b} = 41:47:12) und dem Acetat **4**_{19a} mit 9% (**2**₁₉/**4**_{19a} = 77:23).

Eintrag 10, TH05-321A: Nach **AAV 1** wurde 2-Methyl-1-Phenyl-2-Propanol (500 μmol , 1.0 Äq) und DECP (50.0 μmol , 10 mol%) in MeCN (250 μL , 2 M) vorgelegt und nach Zugabe von AcCl (42.8 μL , 47.1 mg, 600 μmol , 1.2 Äq) für 24 h bei RT gerührt. Die ^1H -NMR-Analyse mit internem Standard (42.5 mg Naphthalin) zeigte das Chlorid mit 55% Ausbeuten, neben dem Olefin **5**_{19a} (21%, **2**₁₉/**5**_{19a} = 72:28) und dem Acetat **4**_{19a} mit 20% (**2**₁₉/**4**_{19a} = 73:27).

Eintrag 11, TH05-321B: Der tertiäre Alkohol **1**₁₉ (500 μmol , 1.0 Äq), DECP (50.0 μmol , 10 mol%) und MeCN (250 μL , 2 M) wurden nach **AAV 1** vorgelegt und mit AcCl (600 μmol , 1.2 Äq) für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach Analyse des ^1H -NMR-Spektrums mit internem Standard (49.2 mg) konnten 67% Chlorid **2**₁₉, 18% Eliminierungsprodukt **5**_{19a} (**2**₁₉/**5**_{19a} = 79:21) und 15% Acetat **4**_{19a} (**2**₁₉/**4**_{19a} = 82:18) beobachtet werden.

2-Chloro-2-methyl-1-phenylpropan (**2**₁₉)

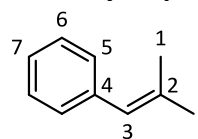


M ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}$) = 168.66 g/mol; **R**_f-Wert (SiO_2 , $n\text{Pen}:\text{Et}_2\text{O}$ 99.5:0.5) = 0.27;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.33-7.21 (m, 5H, 5-H, 6-H, 7-H), 3.07 (s, 2H, 3-H), 1.57 (s, 6H, 1-H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 136.9

(C-4), 130.8 (C-5/C-6), 127.9 (C-5/C-6), 126.8 (C-7), 70.0 (C-2), 51.8 (C-3), 32.2 (C-1); **GC-MS** (Cl, 70 eV) m/z [u] (%) = 170 (1, $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$), 168 (3, $[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$), 161 (10), 134 (10), 133 (100, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$), 119 (6, $[\text{PhCH}_2\text{CHCH}_3]^+$), 105 (3, $[\text{PhCH}_2\text{CH}_2]^+$), 91 (12, $[\text{Bn}]^+$), 77 (<1, $[\text{Ph}]^+$), 55 (1, $[\text{Butenyl}]^+$); **HR-MS** (Cl, $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}]^+$) berechnet: 133.1012 u, gefunden: 133.0998 u.

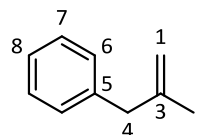
2-Methyl-1-phenyl-1-propen, β,β -dimethylstyrol (**5**_{19a}, aus der Mischung mit dem Chlorid)



M ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}$) = 132.20 g/mol; **R**_f-Wert (SiO_2 , $n\text{Pen}:\text{Et}_2\text{O}$ 99.5:0.5) = 0.41;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 6.27 (s, 1H, 3-H), 1.90 (s, 3H, 1-H_a), 1.86 (s, 3H, 1-H_b); **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 138.6 (C-2), 135.4 (C-4),

128.7 (C-5/C-6), 128.0 (C-5/C-6), 125.7 (C-7), 125.1 (C-3), 26.8 (C_a-1), 19.3 (C_b-1).

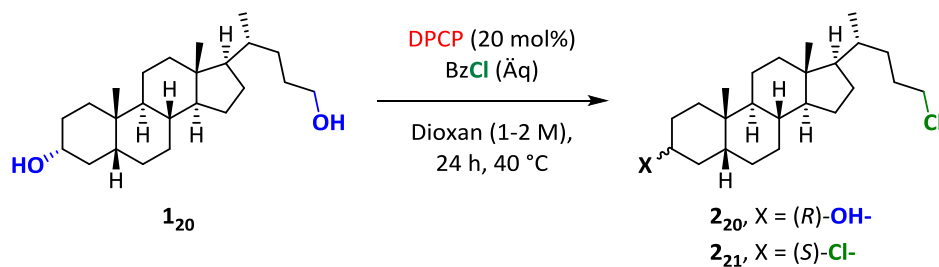


2-Methylallylbenzol (**5**_{19b}, aus der Mischung mit Chlorid - TH05-067)

M ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}$) = 132.20 g/mol; **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.81 (s, 1H, 1-H_a), 4.73 (s, 1H, 1-H_b), 3.32 (s, 2H, 4-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

24-Chloro-5 β -cholan-3 β -ol (**2**₂₀) und 3 β -24-Dichlorocholan (**2**₂₁)

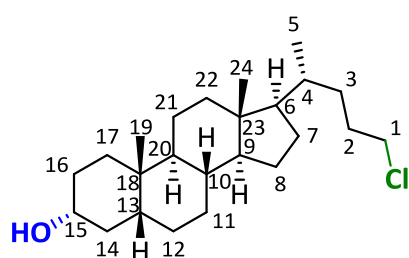


Eintrag	BzCl (Äq.)	Dioxan (M)	A [%] 2 ₂₀	A [%] 2 ₂₁
1	1.01	2	90 ^a	/
2	"	"	72 ^b	/
3	2.4	1	/	58 ^{a,c}
4	"	"	/	83 ^a

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. 10 mol% DPCP.

Eintrag 1, TH05-261: Das Diol **1**₂₀ (181 mg, 500 μ mol, 1.0 Äq) wurde laut **AAV 1** mit DPCP (100 μ mol, 20 mol%) in Dioxan (500 μ L, 1 M) vorgelegt und mit BzCl (505 μ mol, 1.01 Äq) 24 h bei 40 °C gerührt. Per ¹H-NMR mit internem Standard (34.8 mg Naphthalin) konnte vollständiger Umsatz und das Monochlorid **2**₂₀ zu 90% beobachtet werden, während sich andere Nebenprodukte in Spuren gebildet haben.

Eintrag 2, TH05-283A: Gemäß **AAV 2** wurde **1**₂₀ (500 μ mol, 1.0 Äq) mit DPCP (100 μ mol, 20 mol%) in Dioxan (500 μ L, 2 M) suspendiert und mit BzCl (5.05 μ mol, 1.01 Äq) 24 h bei 40 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts (221 mg, 116%, gelber Feststoff) zeigte das Chlorid **2**₂₀ als Hauptprodukt bei vollständigem Umsatz. Das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (2.2 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:11, *n*Pen:Et₂O). Es wurden 72% (137 mg, 360 μ mol) Chlorid **2**₂₀ als gelblicher Feststoff nach Lyophilisation isoliert.



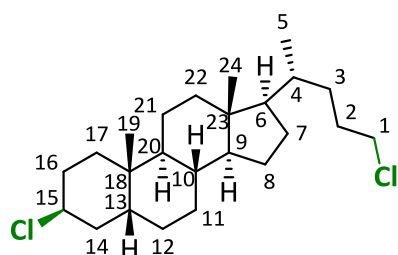
M (C₂₄H₄₁ClO) = 381.04 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen:Et₂O 1:1) = 0.17.; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.66-3.59 (m, 1H, 15-H), 3.56-3.46 (m, 2H, 1-H), 1.96 (d, ³J = 11.9 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 5H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 7H), 1.31-1.20 (m, 3H), 1.18-0.96 (m, 7H), 0.93 ("Ψ-d", ³J_{5,4} = 6.2 Hz, 3H, 5-H), 0.92 (s, 3H, 19-H), 0.65 (s, 3H, 24-H); ¹³C-

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 71.8 (C-15), 56.5 (CH), 56.0 (CH), 45.7 (C-1), 42.7 (C_q), 42.1 (CH), 40.4 (CH), 40.2 (CH₂), 36.4 (CH₂), 35.8 (CH), 35.3 (CH₂), 35.3 (CH), 34.6 (C_q), 33.2 (CH₂), 30.5 (CH₂) (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.4 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.4 (CH₃), 20.8 (CH₂), 18.6 (CH₃), 12.0 (CH₃); **Smp.** = 136-138 °C, **Lit-Smp.** = 137-139 °C,^[151] **[α]_D²⁰** = +30.6 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃), **Lit-[α]_D²⁰** = +28.8 (c = 0.255, CH₂Cl₂);^[151] **HR-MS** (Cl, [C₂₄H₄₁(³⁵Cl)O]⁺) berechnet: 380.2840 u, gefunden: 380.2843 u.

Die Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[151]

Eintrag 3: Lithocholsäure **1₂₀** (181 mg, 500 μ mol, 1.0 Äq) wurde laut **AAV 2** mit DPCP (100 μ mol, 10 mol%) in Dioxan (500 μ L, 1 M) vorgelegt und mit BzCl (139 μ L, 169 mg, 1.20 mmol, 2.4 Äq) 21 h bei 40 °C gerührt. Das Rohprodukt (205 mg, 103%, gelbes Öl) wurde auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (2.4 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:12, *n*Pen). Nach Lyophilisation wurden 58% (115 mg, 288 μ mol) Chlorid **2₂₁** als farbloser Feststoff isoliert.

Eintrag 4: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₂₀** (500 μ mol, 1.0 Äq) mit DPCP (20.6 mg, 100 μ mol, 20 mol%) in Dioxan (500 μ L, 1 M) gelöst, und nach Zugabe von BzCl (1.20 mmol, 2.4 Äq) für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt (438 mg, 219%, gelbes Öl) auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (4.8g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:11, *n*Pen) lieferten 165 mg (83%, 413 μ mol) des Dichlorids **2₂₁** als farbloser Feststoff nach Lyophilisation.



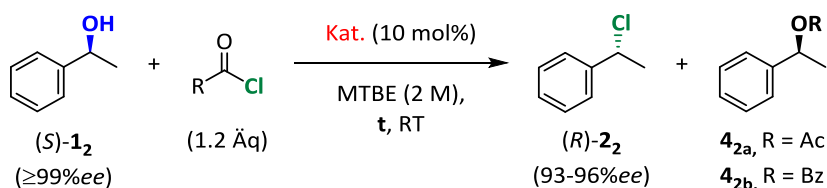
M (C₂₄H₄₀Cl₂) = 399.48 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen) = 0.20;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 4.58 ("Ψ-t", ³J_{15,14} = ³J_{15,16} = 2.8 Hz, 1H, 15-H), 3.50 (m, 2H, 1-H), 2.22 (ddd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 5H), 1.72-1.62 (m, 2H, 15-H), 1.61-1.48 (m, 5H), 1.47-1.32 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 1H), 1.05-1.02

(m, 2H), 0.99 (s, 3H, 19-H), 1.00-0.96 (m, 1H), 0.92 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3H, 5-H), 0.65 (s, 3H, 24-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 61.6 (C-15), 56.6 (CH), 56.1 (CH), 45.7 (C-1), 42.7 (C_q), 40.4 (CH), 40.2 (CH₂), 36.6 (CH), 35.7 (CH), 35.2 (CH), 35.2 (C_q), 34.5 (C-14), 33.2 (C-13), 30.0 (CH₂), 29.4 (C-2), 28.9 (CH₂), 28.2 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 23.7 (C-19), 21.0 (CH₂), 18.6 (C-5), 12.0 (C-24). **Smp.** = 71-73 °C, **[α]_D²⁰** = +20.5 (*c* = 1.00g/100 mL, CHCl₃); **HR-MS** (CI, [C₂₄H₄₀(³⁵Cl)₂]⁺) berechnet: 398.2502 u, gefunden 398.2505 u.

Die Konfiguration von C-15 wurde durch das fehlende NOE-Signal zwischen 15-H und der benachbarten Methylgruppe (19-H) angenommen.

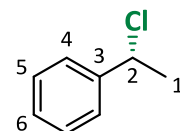
6.3.4.4 Synthese enantiomerenangereicherter Chloride

(*R*)-1-Phenylethylchlorid (*R*)-2₂

Eintrag	Kat. (mol%)	R	t [h]	Verhältnis ^c 2₂/4₂	A [%] (<i>R</i>)- 2₂	(<i>R</i>)- 2₂ [%ee] ^d
1	DPCP (10)	Ph	21	$\geq 98:2$	71% ^b	93/92
2	DECP (10)	"	21	96:4	72% ^a	96/-
3	"	Me	7	88:12	69% ^b	93/92

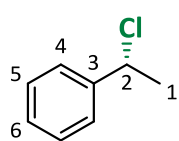
a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₂/4₂** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. ee-Wert über chirale GC bestimmt: vor/nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

Eintrag 1, TH05-138: Nach **AAV 2** wurde enantiomerenreines (*S*)-1-Phenylethanol (242 µL, 244 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq, 99%ee) mit DPCP (41.2 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (279 µL, 337 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) für 21 h bei RT gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (370 mg, 132%, gelbes Öl, 93%ee) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials (*S*)-**1₂** und es konnte ein Verhältnis von Chlorid **2₂** zu Ester **4_{2b}** von $\geq 98:2$ beobachtet werden. Säulenchromatographische Aufreinigung (3.7 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:Et₂O 99.5:0.5) lieferte das leicht flüchtige Chlorid (*R*)-**2₂** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 72% (209 mg, 1.44 mmol, 92%ee, Reinheit 97%).



Eintrag 6, TH05-116: Gemäß **AAV 1** wurde (*S*)-1-Phenylethanol (24.2 µL, 24.4 mg, 200 µmol, 1.0 Äq, 99%ee) mit DECP (2.2 mg, 20 µmol, 10 mol%) versetzt und in MTBE (100 µL, 2 M) gelöst. Nach Zugabe von BzCl (28.0 µL, 33.7 mg, 240 µmol, 1.2 Äq) wurde die Reaktionsmischung 24 h bei RT gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (38.9 mg Naphthalin) zeigte einen Umsatz $\geq 98\%$ und das enantiomerenangereicherte Chlorid (*R*)-**2₂** in 72% Ausbeute neben Spuren des Esters **4_{2b}** (1%) und des Ethers **4_{2g}** (3%). Gaschromatographie des Rohproduktes lieferte einen ee-Wert von 96%.

Eintrag 7, TH05-138: (*S*)-1-Phenylethanol (2.00 mmol, 1.0 Äq, 99%ee) und DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) wurde laut **AAV 2** bei RT in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und mit AcCl (171 µL, 188 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 7 h bei RT gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (428 mg, 152%, gelbes Öl) zeigte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid **2₂** zu Ester **4_{2a}** von 88:12 und mittels GC konnte ein ee-Wert von 93% ermittelt werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.5 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen:Et₂O 99.5:0.5) konnte das gewünschte Chlorid (*R*)-**2₂** als farbloses Öl erhalten werden (69%, 196 mg, 1.38 mmol, 91%ee) wenn man 1% *n*Pen gemäß ¹H-NMR-Spektrum berücksichtigt.



M ($\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}$) = 140.61 g/mol; **GC**:⁹⁴ t_R = 13.7 min (*S*-Enantiomer), t_R = 14.4 min (*R*-Enantiomer); $[\alpha]_D^{20}$ = +103.6 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl_3 , 91%*ee*), **Lit**- $[\alpha]_D^{20}$ = +108.0 (c = 0.88 g/100 mL, CHCl_3).^[2]

Der R_F -Wert und die NMR-Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **22** überein. Für ein GC-Chromatogramm von racemischem 1-Phenylethylchlorid **22** siehe [2].

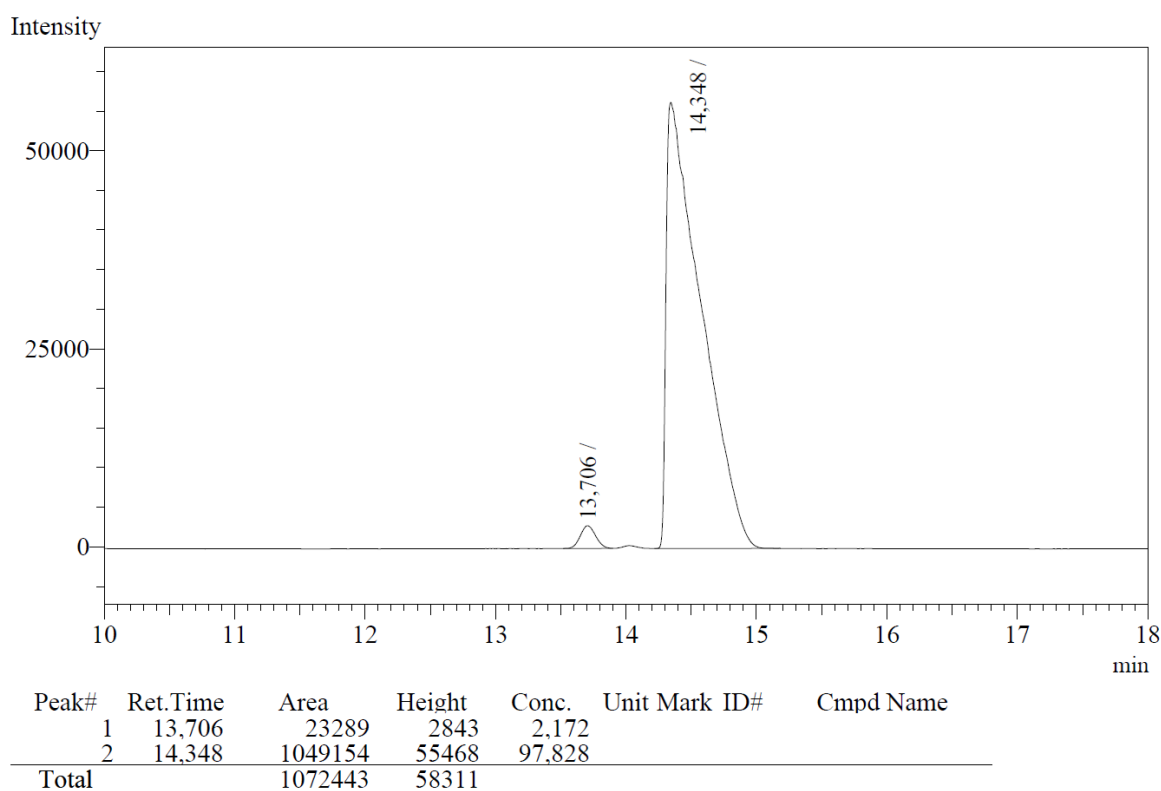
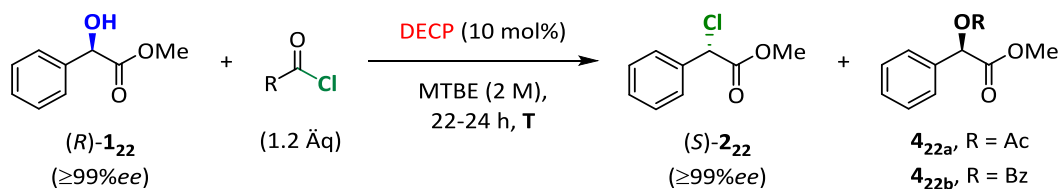


Abbildung 20: GC-Chromatogramm von (*R*)-1-Phenylethylchlorid (*R*)-**22** von Eintrag 2.

(*S*)-Methyl-2-chloro-2-phenylacetat (*S*)-**222**



Eintrag	R	T [°C]	Verhältnis ^c 222 / 422	A [%] (<i>S</i>)- 222	(<i>S</i>)- 222 [%] <i>ee</i> ^d
1	Ph	40	≥ 98:2	91% ^b	99
2	Me	RT	86:14	78% ^a	99

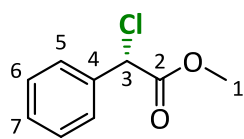
⁹⁴ Trennbedingungen: Temperatur PTV Injektor: 250 °C; Column CP-Chirasil-Dex CB; Temperaturprogramm 90 °C für 30 min, Gradient 20 °C/min auf 200 °C, 200 °C für 10 min, Säulenfluss 1.5 mL/min.

Experimenteller Teil

a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₂₂**/**4_{22a}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. d. ee-Wert über chirale GC bestimmt: vor/nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

Eintrag 1, TH05-171: In Anlehnung an **AAV 2** wurde der enantiomerenreine (*R*)-Alkohol **1₂₂** (332 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 µmol, 10 mol%) in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst und bei RT mit BzCl (145 µL, 147 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 22 h bei 40 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung ergab die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials (405 mg, 110%, gelbes Öl) einen vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₂₂** und es konnte nur das gewünschte Chlorid (*S*)-**2₂₂** und kein Ester **4_{22b}** beobachtet werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.1 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen/Et₂O 93:7) konnte (*S*)-Methyl-2-Chloro-2-Phenylacetate (*S*)-**2₂₂** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 91% (334 mg, 1.83 mmol, Reinheit 98%) isoliert werden.

Eintrag 4, TH05-306: Nach **AAV 1** wurde enantiomerenreines (*R*)-Methylmandelat (166 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (11.0 mg, 100 µmol, 10 mol%) in MTBE (500 µL, 2 M) vorgelegt und nach Zugabe von AcCl (85.0 µL, 94.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) für 24 h bei RT gerührt. Nach Analyse des ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes mit internem Standard (71.4 mg Naphthalin) konnte das Chlorid (*S*)-**2₂₂** mit 78% erhalten werden. Weiterhin zeigte das Spektrum vollständigen Umsatz und 13% des Esters **4_{22a}**, einem Verhältnis von Chlorid zu Ester (*S*)-**2₂₂**/**4_{22a}** von 86:14 entspricht.



M (C₉H₉ClO₂) = 184.62 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen:Et₂O 93:7) = 0.26;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.50-7.48 (m, 2H, 6-H), 7.41-7.37 (m, 3H, 5-H, 7-H), 5.36 (s, 1H, 3-H), 3.77 (s, 3H, 1-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 168.8 (C-2), 135.7 (C-4), 129.3 (C-7), 128.9 (C-5), 127.9 (C-6), 58.9 (C-3), 53.3 (C-1);

GC-MS (EI, 70 eV) *m/z* [u] (%) = 187 (2, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 186 (2, [M(³⁷Cl)]⁺), 185 (6, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 184 (6, [M(³⁵Cl)]⁺), 177 (7), 149 (100, [M-Cl]⁺), 127 (1, [M(³⁷Cl)-CO₂Me]⁺), 125 (2, M(³⁵Cl)-CO₂Me), 105 (3), 91 (4, Bn]⁺). **GC:**⁹⁵ *t_R* = 22.2 min ((*S*)-**2₂₂**), *t_R* = 24.1 min ((*R*)-**2₂₂**), **[α]_D²⁰** = +130.0 (*c* = 1.00g/100 mL, CHCl₃, ≥ 99%*ee*), **Lit-[α]_D²⁰** = +134.1 (*c* = 1.48 g/100 mL, CHCl₃, 95%*ee*).^[2]

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

⁹⁵ Trennbedingungen: Temperatur PTV Injektor: 250 °C; Column CP-Chirasil-Dex CB; Temperaturprogramm 115 °C für 30 min, Gradient 20 °C/min auf 200 °C, 200 °C für 10 min, Säulenfluss 1.5 mL/min.

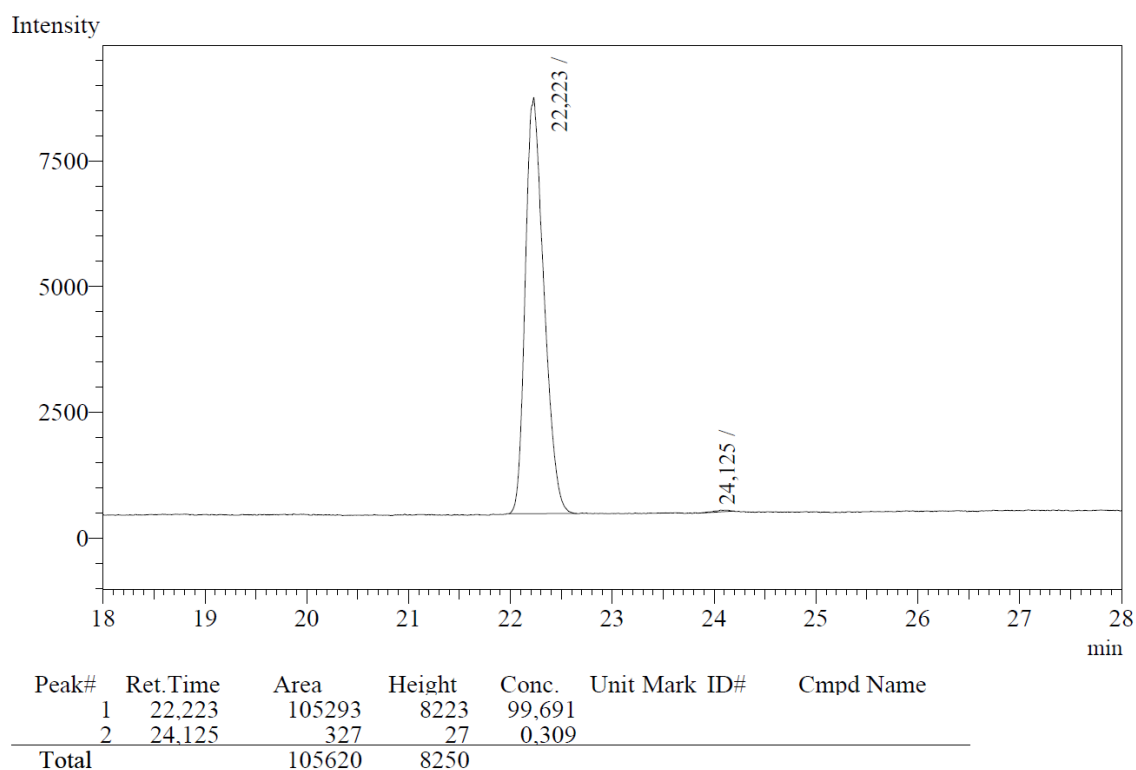
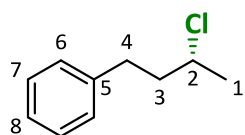


Abbildung 21: GC-Chromatogramm von (*S*)-Methyl-2-Chloro-2-Phenylacetat (*S*)-**2₂₂** von Eintrag 1. Für ein GC-Chromatogramm einer racemischen Probe siehe Referenz ^[2].

(*R*)-2-Chloro-4-phenylbutan (*R*)-**2₁₈**

TH05-143: Nach **AAV 2** wurde der enantiomerenreine Alkohol **1₁₈** (310 μ L, 300 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq) und DECP (22.0 mg, 200 μ L, 10 mol%) vorgelegt und in MTBE (1 mL, 2 M) gelöst. Nach der Zugabe von BzCl (279 μ L, 337 mg, 2.40 mmol, 1,2 Äq) bei RT wurde die Lösung für 7 h bei 40 °C gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (348 mg, 1035; gelbes Öl) zeigte sich vollständiger Umsatz des Startmaterials **1₁₈** und ein Chlorid/Ester-Verhältnis (*R*)-**2₁₈**/**4_{18b}** von 95:5. Säulenchromatographische Aufreinigung (3.7 g SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:11, *n*Pen/Et₂O 99.05:0.5) lieferten 289 mg des enantiomerenreinen Chlorids (*R*)-**2₁₈** als farbloses Öl (83%, 1.66 mol, Reinheit 97%, 99%*ee*)



M (C₁₀H₁₃Cl) = 168.66 g/mol; **GC**:⁹⁶ t_R (*R*-**2₁₈**) = 30.2 min, t_R (*S*-**2₁₈**) = 31.4 min, $[\alpha]_D^{20} = -72.7$ ($c = 1.00$ g/100 mL, CHCl₃, 99%*ee*), **Lit**- $[\alpha]_D^{20} = -73.0$ ($c = 1.18$ g/100 mL, CHCl₃, 99%*ee*).^[2]

Der R_f -Wert und die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **2₁₈** überein.

⁹⁶ Trennbedingungen: Temperatur PTV Injektor: 250 °C; Säule: CP-Chirasil-Dex CB; Temperaturprogramm 100 °C für 30 min, Gradient 20 °C/min auf 200 °C, 200 °C für 10 min, Säulenfluss 1.5 mL/min.

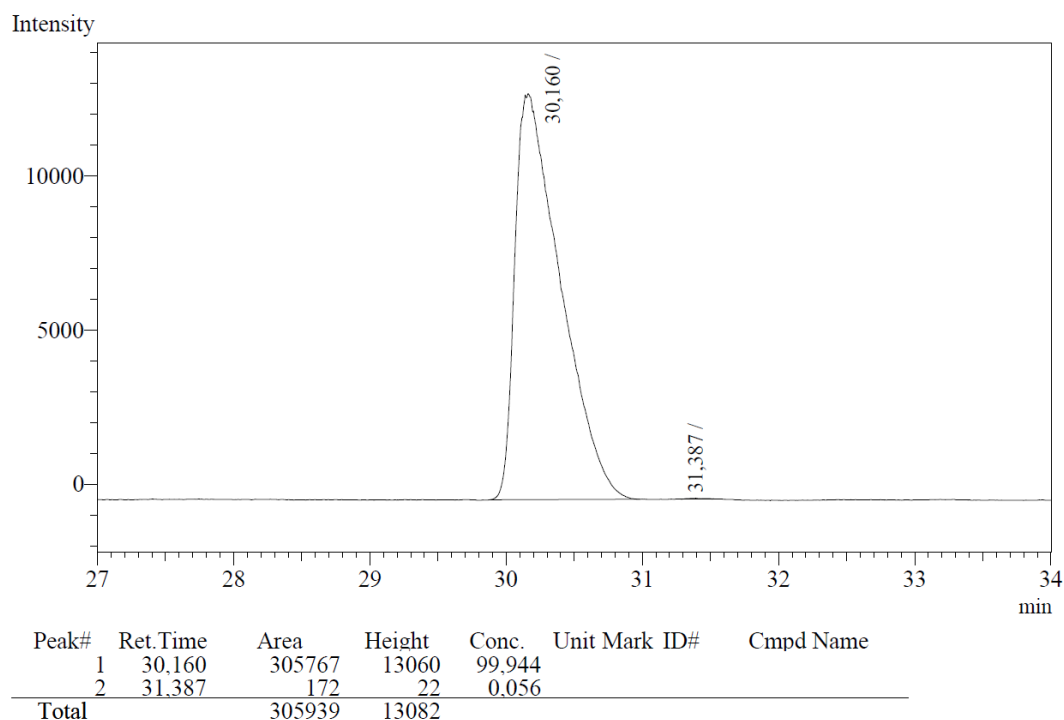
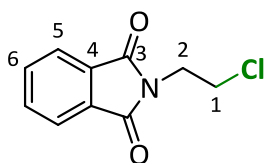


Abbildung 22: GC-Chromatogramm von (*R*)-2-Chloro-4-Phenylbutan (*R*)-**218**. Für ein GC-Chromatogramm einer racemischen Probe siehe Referenz [2].

6.3.4.5 Aminoalkohole

2-Chloro-*N*-phthaloyl ethylamin (**223**)

TH05-289: In Anlehnung an **AAV 2** wurde der Alkohol **123** (191 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (11.0 mg, 100 µmol, 10 mol%) in MTBE (500 µL, 2 M) vorgelegt und nach Zugabe von BzCl (139 µL, 169 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) für 24 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums des Rohmaterials (240 mg, 114%, gelber Feststoff) zeigte bei vollständigem Umsatz ein Verhältnis von Chlorid zu Ester **223/423b** von 92:8. Die säulenchromatographische Aufreinigung (3.2 g, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:13, CH₂Cl₂:*n*Pen 70:30) lieferte das Chlorid **223** in einer Ausbeute von 84% (177 mg, 836 µmol, 99% rein) als farbloser Feststoff.

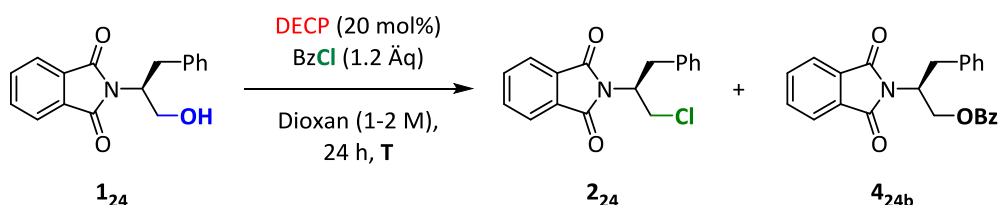


M (C₁₀H₈ClNO₂) = 209.63 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, CH₂Cl₂/*n*Pen 9:1) = 0.42, (SiO₂, Toluol) = 0.21, (SiO₂, CH₂Cl₂/*n*Pen 70:30) = 0.31;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.88 (dd, ³J_{6,5} = 5.4 Hz, ⁴J_{6,5'} = 3.1 Hz, 2H, 6-H), 7.75 (dd, ³J_{5,6} = 5.4 Hz, ⁴J_{5,6'} = 3.1 Hz, 2H, 5-H), 4.05 (t, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 3.78 (t, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 2H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 167.9 (C-3), 134.2 (C-6), 131.8 (C-4), 123.5 (C-5), 40.8 (C-1), 39.4 (C-2); **GC-MS** (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 240 (1, [M(³⁷Cl)+Et]⁺), 238 (3, [M(³⁵Cl)+Et]⁺), 212 (33, [M(³⁷Cl)+H]⁺), 210 (100, [M(³⁵Cl)+H]⁺), 174 (40, [M-Cl]⁺), 160 (22, [M-CH₂Cl]⁺), 133 (3), 130 (2), 119 (1), 105 (5), **Smp.** = 82-84 °C, **Lit-Smp.** = 81-82.5, ^[152]; **HR-MS** (CI, [C₁₀H₉(³⁵Cl)NO₂]⁺) berechnet: 210.0316 u, gefunden: 210.0319 u.

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein. ^[153]

(S)-1-Chloro-3-phenyl-N-phthaloyl-2-propylamin (2₂₄**)**

Eintrag	DECP (mol%)	LM [M]	T [°C]	Verhältnis ^c 2₂₄ / 4_{24b}	A [%] 2₂₄
1	"	MTBE (1)	"	48:52	24 ^a
2	"	"	60	56:44	33 ^a
3	20	Dioxan (1)	80	91:9	82 ^a
4	"	Dioxan (2)	"	86:14	81 ^b

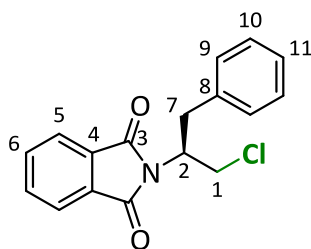
a. Ausbeute mittels internem NMR-Standard bestimmt. b. Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. c. Verhältnis **2₂₄**/**4_{24b}** aus ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt.

Eintrag 1, TH05-190A: Nach **AAV 1** wurde das Phenylalaninol-Derivat **1₂₄** (56.3 mg, 200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (2.2 mg, 25.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (200 µL, 1 M) vorgelegt, mit BzCl (28.0 µL, 33.7 mg, 240 µmol, 1.2 Äq) versetzt und für 24 h bei 40 °C gerührt. Die Analyse des Rohmaterials mittels ¹H-NMR und internem Standard (33.9 mg Naphthalin) zeigte einen Umsatz von 50%, das Chlorid **2₂₄** mit einer Ausbeute von 24%, wobei der Ester **4_{24b}** zu 26% entstanden ist (Verhältnis **2₂₄**/**4_{24b}** = 48:52).

Eintrag 2, TH05-190C: In Analogie zu Eintrag 1 wurde der Alkohol **1₂₄** (200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (25.0 µmol, 10 mol%) in MTBE (200 µL, 1 M) gelöst und mit BzCl (240 µmol, 1.2 Äq) 24 h bei 60 °C umgesetzt. Per ¹H-NMR mit internem Standard (44.0 mg Naphthalin) wurde ein Umsatz von 57% bestimmt, wobei das gewünschte Chlorid **2₂₄** zu 33% und der Ester **4_{24b}** zu 26% (**2₂₄**/**4_{24b}** = 56:44) beobachtet wurde.

Eintrag 3, TH05-205B: Nach **AAV 1** wurde das Substrat **1₂₄** (200 µmol, 1.0 Äq) mit DECP (50.0 µmol, 20 mol%) in Dioxan (200 µL, 1 M) gelöst und mit BzCl (240 µmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde im Anschluss für 2 h bei 80 °C gerührt. Die Analyse mittels ¹H-NMR mit internem Standard (39.5 mg Naphthalin) zeigte einen Umsatz von 95% und das Chlorids **2₂₄** mit 82%. Der Ester **4_{24b}** wurde zu 8% als Nebenprodukt gebildet (**2₂₄**/**4_{24b}** = 91:9).

Eintrag 4, TH05-290: Nach **AAV 2** wurde der Alkohol **1₂₄** (281 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) mit DECP (22.0 mg, 200 µmol, 20 mol%) in Dioxan (500 µL, 2 M) gelöst und nach Zugabe von BzCl (139 µL, 169 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq) für 24 h bei 80 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes (433 mg, 144%, braunes Öl) zeigte vollständigen Umsatz des Startmaterials **1₂₄** und ein Verhältnis Chlorid/Ester **2₂₄**/**4_{24b}** von 86:14. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4.2 g SiO₂, Massenverhältnis Rohprodukt/SiO₂ 1:10, *n*Pen/CH₂Cl₂ 1:1) wurde das Chlorid **2₂₄** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 81% (242 mg, 807 µmol) nach Lyophilisation isoliert.



M ($C_{17}H_{14}ClNO_2$) = 299.75 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, *n*Pen/CH₂Cl₂ 1:1) = 0.28, (SiO₂, Toluol) = 0.38;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.79 (dd, $^3J_{5,6} = 5.4$ Hz, $^4J_{5,6'} = 3.1$ Hz, 2H, 5-H), 7.69 (dd, $^3J_{6,5} = 5.4$ Hz, $^4J_{6,5'} = 3.1$ Hz, 2H, 6-H), 7.24-7.14 (m, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 4.76 (tdd, $^3J_{2,1a} = 9.7$ Hz, $^3J_{2,7} = 6.7$ Hz, $^3J_{2,1b} = 5.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.23 (dd, $^2J_{1a,1b} = 10.9$ Hz, $^3J_{1a,2} = 10.3$ Hz, 1H,

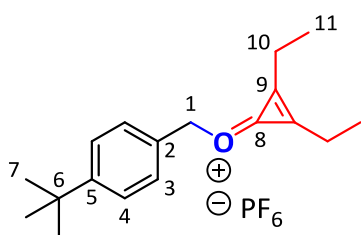
1-H_a), 3.81 (dd, $^2J_{1b,1a} = 11.3$ Hz, $^3J_{1b,2} = 5.1$ Hz, 1H, 1-H_b), 3.31 (dd, $^2J_{7a,7b} = 13.8$ Hz, $^3J_{7a,2} = 9.3$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.23 (dd, $^2J_{7b,7a} = 13.9$ Hz, $^3J_{7b,2} = 6.7$ Hz, 1H, 7-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 168.1 (C-3), 136.7 (C-8), 134.0 (C-6), 131.5 (C-4), 128.8 (C-9/C-10), 128.7 (C-9/C-10), 126.9 (C-11), 123.3 (C-5), 54.5 (C-2), 43.6 (C-1), 36.6 (C-7); **Smp.** = 94-100 °C, $[\alpha]_D^{20} = -120.3$ (*c* = 1.00g/100 mL, CHCl₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben der racemischen Substanz überein.^[154]

6.3.5 Synthese der Intermediate II₁ und II₁₅

1-(4-*tert*-Butylphenylmethyloxyliden)-2,3-biethylcycloprop-2-enium Hexafluorophosphat (II₁)

TH02-320: 4-*tert*-Butylbenzylalkohol (88.0 μ L, 82 mg, 500 μ mol, 1.0 Äq) wurde in einem 4 mL Glasvial mit DECP (71.6 mg, 650 μ mol, 1.3 Äq) und NaPF₆ (176 mg, 1.05 μ mol, 1.5 Äq) in MeCN (250 μ L, 2 M) suspendiert und dann BzCl (70 μ L, 85 mg, 1.2 Äq) langsam mit einer Spritze zuge- tropft und die Reaktionsmischung für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 100 μ L der Suspension entnommen, das Lösungsmittel unter mehrfachem Aufkonzentrieren mit CHCl₃ (3 x 1 mL) entfernt und der Rückstand in ca. 600 μ L CDCl₃ aufgenommen. Durch Filtration über MgSO₄ wurde der Feststoff entfernt und das Intermediat II₁ konnte per NMR charakterisiert werden. Die ¹H-NMR-Analyse zeigte ein Verhältnis von Intermediat II₁ zum 4-*tert*-Butylbenzylbenzoat 4_{1b} und dem Startmaterial 1₁ von 81:5:14.



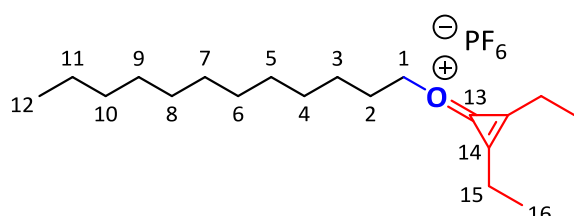
M ($C_{18}H_{25}F_6OP$) = 402.36 g/mol; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.46 (br s, 4H, 4-H, 3-H), 5.72 (s, 2H, 1-H), 2.84-2.77 (m, 4H, 10-H), 1.38-1.32 (m, 6H, 11-H) 1.30 (s, 9H, 7-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 164.9 (C-8), 160.3 (C-9), 154.0 (C-5), 129.8 (C-2), 128.9 (C-3/C-4), 126.2 (C-3/C-4), 82.8 (C-1), 34.8 (C-6), 31.1 (C-7), 19.4 (C-10), 10.3 (C-11).

1-(1-Dodecyloxyliden)-2,3-diethylcycloprop-2-enium Hexafluorophosphat (II₁₅)

TH05-315: In einem 4 mL Glasvial wurde 1-Dodecanol (112 μ L, 93.0 mg, 500 μ mol, 1.0 Äq) zusammen mit DECP (71.6 mg, 650 μ mol, 1.3 Äq) und KPF₆ (138 mg, 750 μ mol, 1.5 Äq) in MeCN (250 μ L, 2 M) vorgelegt und BzCl (70 μ L, 85 mg, 1.2 Äq) mit Hilfe einer Spritze langsam zuge- tropft und die Mischung für 1 h bei RT gerührt.⁹⁷ Anschließend wurden der Suspension ca.

⁹⁷ Nach wenigen Minuten fällt weiterer Feststoff in der Lösung aus.

100 μL entnommen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mehrfach mit CHCl_3 (2 x 1 mL) aufkonzentriert und schließlich in ca. 600 μL CDCl_3 aufgenommen. Der enthaltende Feststoff wurde über MgSO_4 abfiltriert und das Intermediat **II**₁₅ per ^1H -NMR-Analyse vollständig charakterisiert. Dabei konnte ein Verhältnis von Intermediat **II**₁₅ zu Dodecylbenzoat **4**_{15b} und Alkohol **1**₁₅ von 81:6:16 bestimmt werden.



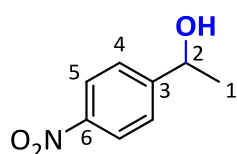
M ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{OP}$) = 424.45 g/mol;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 4.77 (t, $^3J_{1,2}$ = 6.7 Hz, 2H, 1-H), 2.97 (q, $^3J_{15,16}$ = 7.3 Hz, 4H, 15-H), 1.93-1.86 (m, 2H, 2-H), 1.42 (t, $^3J_{16,15}$ = 7.3 Hz, 6H, 16-H), 1.37-1.26 (m, 18H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H), 0.88 (t, $^3J_{12,11}$ = 6.7 Hz, 3H, 12-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 165.4 (C-13), 160.5 (C-14), 83.1 (C-1), 31.9 (C-11), 29.6/29.5/29.5/29.3/29.3 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 29.0 (C-4), 28.7 (C-2), 25.0 (C-3), 22.6 (C-10), 19.5 (C-15), 14.1 (C-12), 9.9 (C-16).

6.3.6 Synthese der Startmaterialien

1-(4-Nitrophenyl)ethanol (**1**₃)

TH02-258: 4-Nitroacetophenon (8.42 g, 51.0 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOH (50 mL, 1 M) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit NaBH_4 (2.12 g, 1.1 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 5 min bei 0 °C und anschließend für 10 min bei RT gerührt. Dann wurde unter Zugabe von H_2O (20 mL) weitere 15 min gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt auf Isolute adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (12 g, SiO_2 , Gradient PE:EtOAc 100:0 \rightarrow 80:20). Es wurden 97% (8.27 g, 49.4 mmol) 4-Nitrophenylethylalkohol **1**₃ als gelbe Flüssigkeit isoliert.



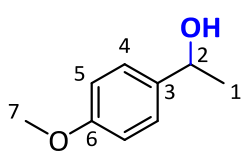
M ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$) = 167.16g/mol; **R**_f-Wert (SiO_2 , PE:EtOAc 7:3) = 0.12;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 8.21-8.18 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.53 (m, 2H, Ar-H), 5.02 (q, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 1H, 2-H), 2.06 (br s, 1H, OH), 1.52 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.6 Hz, 3H, 1-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 153.1 (C-3), 147.1 (C-6), 126.1 (C-4), 123.7 (C-5), 69.5 (C-2), 25.5 (C-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[155]

1-(4-Methoxyphenyl)ethanol (**1₄**)

TH02-255: 4-Methoxyacetophenon (1.54 g, 10.3 mmol, 1.0 Äq) wurde in EtOH (10 mL, 1 M) gelöst und nach Abkühlen auf 0 °C vorsichtig mit NaBH₄ (504 mg, 13.3 mmol, 1.3 Äq) in kleinen Portionen versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 5 min bei 0 °C gerührt und über Nacht (17 h bei RT. Anschließend wurde langsam H₂O (5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (24 g, SiO₂, Gradient PE:EtOAc 100:0 → 80:20) lieferte den Methoxyalkohol **1₄** als farblose Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 97% (1.51 g, 9.93 mmol).



M (C₉H₁₂O₂) = 152.19 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:EtOAc 70:30) = 0.20;

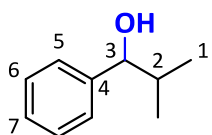
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.31-7.27 (m, 2H, Ar-H), 6.89-6.86 (m, 2H, Ar-H), 4.84 (q, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 3.80 (s, 3H, 7-H), 1.90 (br s, 1H, OH), 1.47 (d, ³J_{1,2} = 6.3 Hz, 3H, 1-H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] =

158.9 (C-6), 138.0 (C-3), 126.6 (C-4), 113.8 (C-5), 69.9 (C-2), 55.3 (C-7), 25.0 (C-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[156]

2-Methyl-1-phenylpropanol (**1₅**)

TH05-039: Isobutyrophenon (4.6 mL, 4.50 g, 30.4 mmol, 1.0 Äq) wurde in MeOH (30 mL, 1 M) gelöst und NaBH₄ (1.49 g, 39.5 mmol, 1.3 Äq) bei 0 °C portionsweise zugegeben und anschließend das Eisbad entfernt. Nach weiteren 20 min bei RT zeigte die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz und es wurde H₂O (10 mL) zur Reaktionslösung gegeben. Danach wurde das MeOH vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt und der wässrige Rückstand mit CH₂Cl₂ (3x20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (aq., 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, PE/Et₂O 70:30). Der Alkohol **1₅** wurde als farbloses Öl mit einer quantitativen Ausbeute (4.57 g, 30.4 mmol) erhalten.



M (C₁₀H₁₄O) = 150.22 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:Et₂O 7:3) = 0.32;

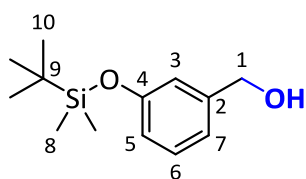
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]⁹⁸ = 7.36-7.25 (m, 5H, 5-H, 6-H, 7-H), 4.37 (dd, ³J_{3,2} = 6.9 Hz, ³J_{3,OH} = 2.9 Hz, 1H, 3-H), 1.96 (dsept, ³J_{2,3} = ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 1.82 (d, ³J_{OH,3} = 3.0 Hz, 1H, OH), 1.00 (d, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 3H, 1-H_a), 0.80 (d, ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 3H, 1-H_b); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 143.6 (C-4), 128.1 (C-5/C-6), 127.4 (C-7), 126.5 (C-5/C-6), 80.0 (C-3), 35.2 (C-2), 19.0 (C_a-1), 18.2 (C_b-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[2]

⁹⁸ Die Verschiebungen wurden aus dem Roh-NMR bestimmt, da das NMR besser aufgelöst war.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)benzylalkohol (1₈)

TH05-051: 3-Hydroxybenzaldehyd (2.49 g, 20.4 mmol, 1.0 Äq) wurde in CH₂Cl₂ (20 mL, 1 M) suspendiert und mit NEt₃ (3.70 mL, 2.69 g, 26.5 mmol, 1.3 Äq) und DMAP (249 mg, 2.04 mmol, 0.1 Äq) versetzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0 °C wurde TBSCl (3.69 g, 24.5 mmol, 1.2 Äq) langsam über 5 min zugegeben, das Eisbad entfernt und für 14 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C mit MeOH (10 mL, CH₂Cl₂/MeOH 1:1) verdünnt und NaBH₄ (1.16 g, 30.6 mmol, 1.5 Äq) portionsweise zugegeben und für weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Entfernen des Eisbades wurde für weitere 16 h bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und langsam H₂O (20 mL) zugegeben und für 10 min gerührt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (aq., 40 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Da sich das Rohprodukt (6.05 g, braunes Öl) nicht vollständig im Laufmittel (PE:Et₂O 70:30) löste, wurde es auf Isolute adsorbiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Rohprodukt/SiO₂ 1:25, PE/Et₂O 70:30) lieferte den TBS-geschützten Alkohol **1₈** mit einer Ausbeute von 83% (4.03 g, 16.9 mmol) als farbloses Öl. Eine weitere Fraktion geringerer Reinheit lieferte das Produkt mit einer Ausbeute von 13% (668 mg, 2.63 mmol, Reinheit 94% (TBSCl)).



M (C₁₃H₂₂O₂Si) = 238.40 g/mol; **R_f**-Wert (SiO₂, PE:Et₂O 7:3) = 0.22;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.20 ("Ψ-t", ³J_{6,5} = ³J_{6,7} = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 6.93 (d, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 6.85 (m, 1H, 3-H), 6.79 (dd, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, ³J_{5,7} = 2.1 Hz, 1H, 5-H), 4.62 (s, 2H, 1-H), 1.77 (br s, 1H, OH), 0.99 (s, 9H, 10-H), 0.20 (s, 6H, 8-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 155.9 (C-4), 142.5 (C-2), 129.5 (C-6), 119.7 (C-7), 119.2 (C-3), 118.6 (C-5), 65.1 (C-1), 25.6 (C-10), 18.2 (C-9), -4.4 (C-8);

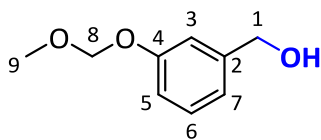
Die NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[2]

3-(Methoxymethyloxy)benzylalkohol (1₉)

TH05-059: 3-Hydroxybenzaldehyd (2.65 g, 21.7 mmol, 1.0 Äq) und DIPEA (6.45 mL, 4.77 g, 36.9 mmol, 1.7 Äq) wurden in CH₂Cl₂ (20 mL, 1 M) suspendiert und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde MOMCl (2.5 mL, 2.62 g, 32.6 mmol, 1.5 Äq) über 5 min langsam zuge tropft und nach Entfernen des Eisbades und über Nacht (18 h) bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt, mit MeOH (10 mL) verdünnt und NaBH₄ (1.23 g, 32.6 mmol, 1.5 Äq) portionsweise über 5 min vorsichtig zugegeben. Danach wurde zunächst 10 min bei 0 °C und dann 2 h bei RT gerührt.

Nach Abkühlen auf 0 °C wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und 1 N HCl (aq, 20 mL) zugegeben, so dass alle Feststoffe gelöst wurden. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x30 mL), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃ (aq., 30 mL)

gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , PE:EtOAc 60:40). Der MOM-geschützte Benzylalkohol **19** wurde als leicht gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 84% (3.08 g, 18.3 mmol) erhalten.



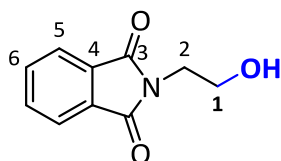
M ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$) = 168.19 g/mol, **R_f-Wert** (SiO_2 , PE:EtOAc 6:4) = 0.26;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.27 ("Ψ-t", $^3J_{6,5} = ^3J_{6,7} = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.05 (m, 1H, 3-H), 6.99 (d, $^3J_{7,5} = 7.6$ Hz, 1H, 7-H), 6.96 (dd, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz, $^3J_{5,7} = 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.17 (s, 2H, 8-H), 4.65 (s, 2H, 1-H), 3.47 (s, 3H, 9-H), 1.92 (br s, 1H, OH); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 157.4 (C-4), 142.6 (C-2), 129.6 (C-6), 120.3 (C-7), 115.4 (C-3/C-5), 114.6 (C-3/C-5), 94.3 (C-8), 65.1 (C-1), 56.0 (C-9).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[157]

N-(2-Hydroxyethyl)phthalimid (123)

TH05-149: In Analogie zur Literatur^{[128],[129]} wurde Phthalsäureanhydrid (7.40 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq) in Toluol (50 mL, 1 M) suspendiert und Ethanolamin (3.02 mL, 3.05 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq) und NEt_3 (25.1 mL, 18.2 g, 180 mmol, 3.6 Äq) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung in einer Apparatur mit Wasserabscheider⁹⁹ für 2 h unter Rückfluss erhitzt¹⁰⁰ bis kein weiteres Wasser mehr abgeschieden wurde (ca. 900 μL). Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und der Rückstand in EtOAc (50 mL) aufgenommen, die organische Phase mit ges. NaHCO_3 - (aq., 50 mL) und ges. NaCl -Lösung (aq., 3x50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) wurde das geschützte Ethanolamin **123** mit einer Ausbeute von 60% (5.74 g, 30.0 mmol) als farblose Plättchen erhalten werden.



M ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$) = 191.19 g/mol; **R_f-Wert** (SiO_2 , PE:EtOAc 1:1) = 0.21;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.85 (dd, $^3J_{6,5} = 5.4$ Hz, $^4J_{6,5'} = 3.1$ Hz, 2H, 6-H), 7.72 (dd, $^3J_{5,6} = 5.4$ Hz, $^4J_{5,6'} = 3.1$ Hz, 2H, 5-H), 3.96-3.82 (m, 4H, 2-H, 1-H), 2.48 (br s, 1H, OH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 168.8 (C-3), 134.1 (C-6), 131.9 (C-4), 123.3 (C-5), 61.0 (C-1), 40.8 (C-2). **Smp.** = 127-129 °C, **Lit-Smp.** = 126-127 °C.^[128]

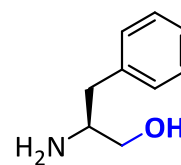
Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[158]

⁹⁹ Der Wasserabscheider wurde vorher mit Toluol gefüllt, um die abgeschiedene Menge Wasser besser ablesen zu können.

¹⁰⁰ Durch das Erhitzen wurde die Suspension zu einer klaren gelben Lösung.

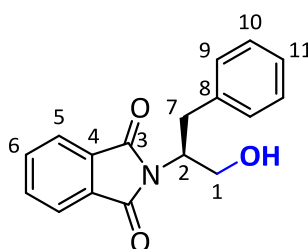
(S)-3-Phenyl-N-phthaloyl-2-propan-1-ol-2-amine (1₂₄)

TH05-158: Gemäß der Literatur^[130] wurde NaBH₄ (5.16 g, 136 mmol, 2.5 Äq) in THF (182 mL, 0.3 M) suspendiert und L-Phenylalanin (9.00 g, 54.5 mmol, 1.0 Äq) in einer Portion zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und Iodkörner (14.5 g, 57.2 mmol, 1.05 Äq) portionsweise zuge-



geben, wobei zwischen den Zugaben immer die Entfärbung der Lösung abgewartet wurde und die Suspension danach für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Reaktion mit MeOH (20 mL) verdünnt und für weitere 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 20%iger KOH (aq., 50 mL) aufgenommen und für 4 h gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 1 N HCl (aq., 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt L-Phenylalaninol wurde ohne Aufreinigung im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

TH05-166: L-Phenylalaninol (8.14 g, 53.8 mmol, 1.0 Äq) wurde in Analogie zur Literatur^[129] in Toluol (50 mL, 1 M) suspendiert und mit Phthalsäureanhydrid (8.14 g, 53.8 mmol, 1.0 Äq) und NEt₃ (18.7 mL, 13.6 g, 134 mmol, 2.5 Äq) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserabscheider¹⁰¹ für 6 h unter Rückfluss erhitzt bis kein Wasser mehr abgeschieden wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand in EtOAc aufgenommen und die organische Phase mit ges. NaHCO₃ (aq., 50 mL), 1 N HCl (aq., 50 mL), H₂O (3x50 mL) und ges. NaCl-Lösung (aq., 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) wurde das Phenylalaninol-Derivat **1₂₄** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 66% (10.0 g, 35.7 mmol) über 2 Stufen isoliert.



M (C₁₇H₁₅NO₃) = 281.31 g/mol; **R_f-Wert** (SiO₂, PE:EtOAc 1:1) = 0.29;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.78 (dd, ³J_{5,6} = 5.4 Hz, ⁴J_{5,6'} = 3.1 Hz, 2H, 5-H), 7.68 (dd, ³J_{6,5} = 5.4 Hz, ⁴J_{6,5'} = 3.0 Hz, 2H, 6-H), 7.24–7.19 (m, 4H, 9-H, 10-H), 7.15 (m, 1H, 11-H), 4.64 ("Ψ-ddd", ³J_{2,7} = 7.8 Hz, ³J_{2,1a} = 7.8 Hz, ³J_{2,1b} = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 4.08 (m, 1H, 1-H_a), 3.93 ("Ψ-dt", ²J_{1b,1a} = 11.8 Hz, ³J_{1b,2} = 3.1 Hz, 1H, 1-H_b), 3.20 (d, ³J_{7,2} =

8.1 Hz, 2H, 7-H), 2.83 (dd, ³J_{OH,1a} = 8.6 Hz, ³J_{OH,1b} = 3.3 Hz, 1H, OH); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 168.9 (C-3), 137.4 (C-8), 134.1 (C-6), 131.6 (C-4), 129.0 (C-9/C-10), 128.5 (C-9/C-10), 126.6 (C-11), 123.3 (C-5), 62.8 (C-2), 55.2 (C-1), 34.8 (C-7); **Smp.** = 106–108 °C, **Lit-Smp.** = 94–96 °C;^[159] **[α]_D²⁰** = -130.6 (c = 1.00 g/100 mL, CHCl₃, >99%ee), **Lit-[α]_D²⁰** = -129 (c = 0.9 g/100 mL, CHCl₃).^[159]

Die spektroskopischen und analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[159]

¹⁰¹ Der Wasserabscheider wurde vorher mit Toluol gefüllt um besser die abgeschiedene Menge Wasser zu erkennen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] T. Stach, J. Dräger, P. H. Huy, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2980–2983.
- [2] P. H. Huy, S. Motsch, S. M. Kappler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10145–10149; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 10300–10304.
- [3] P. H. Huy, I. Filbrich, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 7410–7416.
- [4] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, 14, 1821.
- [5] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [6] M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, *Organocatalysis*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [7] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719–724.
- [8] F. Wöhler, J. von Liebig, *Annal. d. Pharm.* **1832**, 3, 249–282.
- [9] J. von Liebig, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 246–247.
- [10] C. M. Reisinger, S. C. Pan, B. List, in *Beilstein Bozen Symp. Syst. Chem.*, **2008**, pp. 35–64.
- [11] M. Benaglia, *New J. Chem.* **2006**, 30, 1525.
- [12] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621.
- [13] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496–497; *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492–493.
- [14] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [15] Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806–9807.
- [16] S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsushashi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288–8289.
- [17] D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491–492.
- [18] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157–160.
- [19] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902.
- [20] S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1629–1630.
- [21] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243–4244.
- [22] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386–7387.
- [23] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308.
- [24] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5415.
- [25] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592–1594, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592–1594.
- [26] M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794–797; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 804–807.
- [27] J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1492–1493.
- [28] J. R. De Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6284–6289.
- [29] C. M. Vanos, T. H. Lambert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12222–12226; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12430–12434.
- [30] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543.
- [31] A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1583–1585; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550–1573.
- [32] C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2390–2431.
- [33] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569.
- [34] B. List, *Asymmetric Organocatalysis*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **2010**.
- [35] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621.
- [36] A. Erkkilä, M. Inkeri, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470.

- [37] K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 66–68.
- [38] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662; *Angew. Chem.* **2004**, *117*, 110–112.
- [39] C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012–6042; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6136–6167.
- [40] M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125.
- [41] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585.
- [42] H. Y. Jang, J. B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.
- [43] J. G. Lee, K. K. Kang, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3634–3637.
- [44] D. C. Snyder, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2638–2639.
- [45] R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, A. J. Blake, W. Lewis, A. M. Poulton, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749–6767.
- [46] R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 3025–3027.
- [47] P. H. Huy, T. Hauch, I. Filbrich, *Synlett* **2016**, *27*, 2631–2636.
- [48] S. Motsch, C. Schütz, P. H. Huy, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4541–4547.
- [49] T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296.
- [50] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
- [51] D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387.
- [52] K. Maruoka, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679–697.
- [53] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447.
- [54] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520.
- [55] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596–5605.
- [56] O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958–3987.
- [57] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [58] P. H. Huy, *Skript: Vorlesung OC08 – Organokatalyse*, **2018**.
- [59] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146–146.
- [60] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [61] R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló, *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 1393–1402.
- [62] M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910–4911.
- [63] D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [64] E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *29*, 997–1003.
- [65] J. An, R. M. Denton, T. H. Lambert, E. D. Nacsa, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2993–3003.
- [66] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, et al., *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
- [67] I. M. Downie, J. B. Holmes, J. B. Lee, *Chem. Ind.* **1966**, 900.
- [68] T. Mukaiyama, K. Goto, R. Matsueda, M. Ueki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5293–5296.
- [69] R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, A. J. Blake, W. Lewis, A. M. Poulton, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749–6767.
- [70] H. A. van Kalker, J. J. Bruins, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1417–1421.
- [71] T. Y. S. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9636–9637.
- [72] R. M. Moriarty, I. Prakash, R. Penrasta, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 409–413.
- [73] D. Hirose, T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4613–4617; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4711–4715.

- [74] J. A. Buonomo, C. C. Aldrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041–13044; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13233–13236.
- [75] D. Hirose, M. Gazvoda, J. Košmrlj, T. Taniguchi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4036–4039.
- [76] B. D. Kelly, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13930–13931.
- [77] R. Breslow, R. Haynie, J. Mirra, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247–248.
- [78] R. Breslow, J. Posner, *Org. Synth.* **1967**, *47*, 62.
- [79] K. A. Netland, L. L. Gundersen, F. Rise, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1767–1777.
- [80] J. Dräger, Cyclopropenon-Katalysierte Nukleophile Substitutionen, Bachelorarbeit, Universität des Saarlandes, **2016**.
- [81] T. V. Nguyen, A. Bekensir, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1720–1723.
- [82] T. V. Nguyen, D. J. M. Lyons, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3131–3134.
- [83] P. H. Huy, *unveröffentlichte Ergebnisse*
- [84] G. A. Olah, S. J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2380–2382.
- [85] G. Fischer, A. S. Buchanan, *Trans. Faraday Soc.* **1964**, *60*, 378–385.
- [86] G. A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 671–686.
- [87] K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [88] P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231–3239.
- [89] K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C. Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538–3539.
- [90] J. M. Chong, I. S. Clarke, I. Koch, P. C. Olbach, N. J. Taylor, *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 409–418.
- [91] G. J. Quallich, K. N. Keavey, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4729–4732.
- [92] J. W. Morzycki, L. Rárová, J. Grúz, T. Sawczuk, U. Kiełczewska, L. Siergiejczyk, A. Wojtkielewicz, *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 339–350.
- [93] K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.
- [94] D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 2455–2462.
- [95] I. Fleming, H. Kuhne, K. Takaki, *Society* **1986**, 725–728.
- [96] H. Chen, J. A. Sweet, K.-C. Lam, A. L. Rheingold, D. V. McGrath, *Tetrahedron Asymm.* **2009**, *20*, 1672–1682.
- [97] B. M. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19483–19497.
- [98] S. E. Denmark, W.-T. T. Chang, K. N. Houk, P. Liu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313–366.
- [99] R. Miethchen, D. Rentsch, N. Stoll, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8393–8400.
- [100] M. Dindaroğlu, S. Akyol Dinçer, H. G. Schmalz, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4315–4326.
- [101] W. Li, J. P. Waldkirch, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7618–7623.
- [102] T. M. Chapman, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397–3414.
- [103] M. Ikunaka, K. Maruoka, Y. Okuda, T. Ooi, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 1194–1195.
- [104] L. Ackermann, D. El Tom, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195–2202.
- [105] C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042–6043.
- [106] Y. K. Chang, H. J. Lo, T. H. Yan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4278–4281.
- [107] H.-J. Lo, C.-Y. Chen, W.-L. Zheng, S.-M. Yeh, T.-H. Yan, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2780–2785.
- [108] C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K. Da Wu, W. P. Tong, X. Y. Huang, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326–11337.
- [109] A. Chevalley, J. Prunet, M. Mauduit, J.-P. Férézou, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8265–8278.
- [110] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139–5151.

- [111] A. I. Meyers, T. H. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5873–5876.
- [112] M. Bourghida, M. Widhalm, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 1073–1083.
- [113] S. D. Rychnovsky, T. L. McLernon, H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1194–1195.
- [114] A. I. Meyers, P. D. Edwards, W. F. Rieker, T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3270–3276.
- [115] A. L. Meyers, P. D. Edwards, T. R. Bailey, G. E. Jagdmann, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1019–1026.
- [116] C. G. Overberger, N. P. Marullo, R. G. Hiskey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1374–1378.
- [117] T. Yoshida, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 3706–3710.
- [118] A. Alexakis, S. Gille, F. Prian, S. Rosset, K. Ditrich, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1449–1451.
- [119] Y. Nakao, E. Morita, H. Idei, T. Hiayama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3264–3267.
- [120] E. D. Nacs, T. H. Lambert, *Org. Lett.* **2013**, 15, 38–41.
- [121] R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R. A. Peterson, J. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1320–1325.
- [122] F. Barbot, B. Dauphin, P. Miginiac, *Synthesis* **1985**, 1985, 768–770.
- [123] W. E. Bachmann, *Org. Synth.* **1943**, 23, 100–104.
- [124] N. Kishali, M. F. Polat, R. Altundas, Y. Kara, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 67–72.
- [125] M. Börjesson, T. Moragas, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7504–7507.
- [126] K. D. Collins, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 597–601.
- [127] M. Berliner, K. Belecki, *Org. Synth.* **2007**, 84, 102–110.
- [128] J. H. Billman, E. E. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 761–762.
- [129] A. K. Maity, S. Roy, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2627–2642.
- [130] M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568–3571.
- [131] A. E. Pasqua, A. L. Sewell, J. Truong, *Org. Synth.* **2013**, 90, 358–366.
- [132] T. Haemers, J. Wiesner, D. Giessmann, T. Verbrugghen, U. Hillaert, R. Ortmann, H. Jomaa, A. Link, M. Schlitzer, S. Van Calenbergh, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3361–71.
- [133] J. Burkhart, *Synthese Und Biologische Evaluation von Prätubulysin-Derivaten*, Saarbrücken, **2011**.
- [134] T. Gajda, A. Koziara, S. Zawadzki, A. Zwierzak, *Synthesis* **1979**, 07, 549–552.
- [135] R. M. Lanigan, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4512–4523.
- [136] S. H. Cho, J. Y. Kim, S. Y. Lee, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9127–9130; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9191–9294.
- [137] A. W. J. Logan, J. S. Parker, M. S. Hallside, J. W. Burton, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2940–2943.
- [138] F. A. Marques, M. A. Oliveira, G. Frensch, B. H. L. N. S. Maia, A. Barison, C. A. Lenz, P. G. Guerrero Jr., *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 696–700.
- [139] R. Wada, T. Shibusuchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7687–7691.
- [140] Y. M. Ahn, K. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411–1413.
- [141] A. P. Hartmann, M. R. de Carvalho, L. S. C. Bernardes, M. H. de Moraes, E. B. de Melo, C. D. Lopes, M. Steindel, J. S. da Silva, I. Carvalho, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 140, 187–199.
- [142] P. Lohse, H. Loner, P. Acklin, F. Sternfeld, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 615–618.
- [143] J. Cornil, L. Gonnard, A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4958–4962.
- [144] G. Hua, J. B. Henry, Y. Li, A. R. Mount, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1655–1660.
- [145] J. Xuan, Z.-J. Feng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3045–3049.
- [146] V. Micovic, M. Mihailovic, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1190–1200.
- [147] D. Haag, H.-D. Scharf, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6127–6135.

- [148] J. G. Martins, P. C. Barrulas, C. S. Marques, A. J. Burke, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1365–1374.
- [149] A. Akhatou, M. Rahimi, K. Cheboub, L. Ghosez, G. Hanquet, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6232–6240.
- [150] K. Iseki, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 2889–2894.
- [151] M. Börjesson, T. Moragas, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7504–7507.
- [152] C. W. Woods, A. B. Bořkovec, F. M. Hart, *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 371–373.
- [153] A. Gerpe, M. Bollini, M. González, H. Cerecetto, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 29–47.
- [154] L. Song, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5702–5705.
- [155] F. Puls, H.-J. Knölker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1222–1226; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 1236–1240.
- [156] T. Schabel, C. Belger, B. Plietker, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2858–2861.
- [157] F. Kaiser, L. Schwink, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3201–3217.
- [158] T. Pinkert, D. Furkert, T. Korte, A. Herrmann, C. Arenz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2790–2794; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 2834–2838.
- [159] M. Sani, G. Fossati, F. Huguenot, M. Zanda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3526–3529; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3596–3599.

